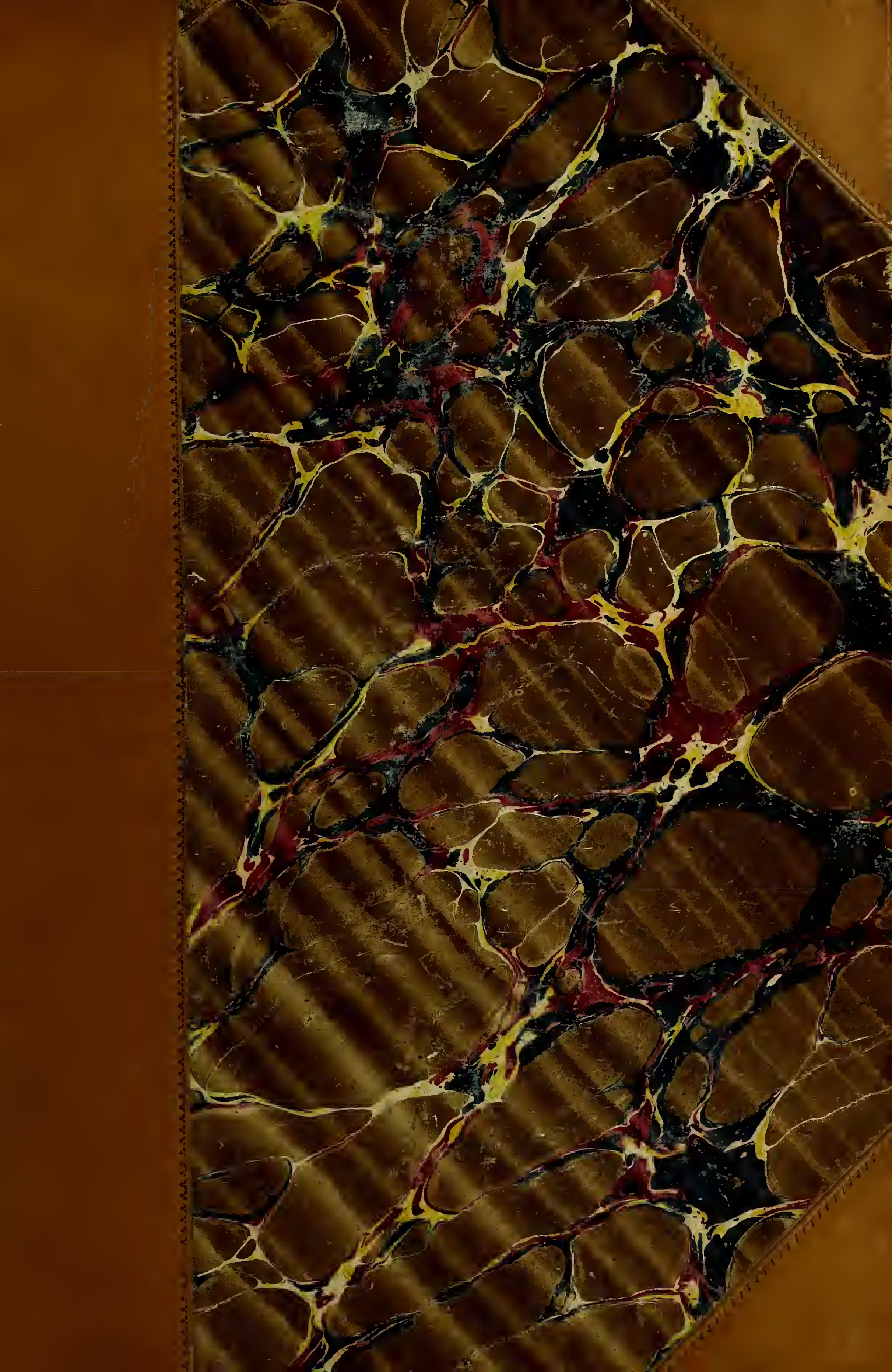
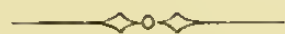


DIE

ZUCKERHARNRUHR

IHRE

THEORIE UND PRAXIS.

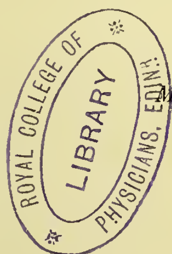


DIE
ZUCKERHARNRUHR
IHRE
THEORIE UND PRAXIS.

VON

DR. WILHELM EBSTEIN

O. Ö. PROFESSOR DER MEDIZIN UND DIREKTOR DER MED. KLINIK IN GÖTTINGEN.



Mit 4 in den Text eingedruckten Holzschnitten.

WIESBADEN.

VERLAG VON J. F. BERGMANN.

1887.

DER

ALMA MATER GEORGIA AUGUSTA

WIDMET ZUR

FEIER IHRES 150JÄHRIGEN BESTEHENS

DIE

NACHFOLGENDEN BLÄTTER

IM

NAMEN DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER VERFASSER.

Vorwort.

Die vorliegende Arbeit über die Theorie und Praxis der Zuckerharnruhr bildet einen weiteren Beitrag zu meinen Arbeiten über die Störungen des Stoffwechsels, von denen bereits die „Fettleibigkeit und ihre Behandlung“, die „Natur und Behandlung der Gicht“ und die „Natur und Behandlung der Harnsteine“ gedruckt vorliegen.

Der Abschluss dieser Studien über die Zuckerharnruhr fällt in die Zeit, in welcher die Hochschule, an welcher ich zu wirken die Ehre habe, sich anschickt, die Feier ihres hundertundfünfzigjährigen Bestehens festlich zu begehen.

Es gereicht mir zur besonderen Freude, dass ich unserer Alma mater meine Arbeit zu dieser Feier im Namen der medizinischen Fakultät darbringen darf.

Bei solcher Gelegenheit ziemt es sich, Rückschau zu halten, und indem wir dies thun, erfüllt uns ein gerechter Stolz über die ruhmvolle Vergangenheit, auf welche heute unsere Universität zurückblickt. Es ist hier nicht der Ort, den Antheil zu schildern, welchen die Göttinger Hochschule an der allgemeinen wissenschaftlichen Bewegung seit ihrer Gründung genommen hat. Indessen mag es gestattet sein, dass ich bei dieser Gelegenheit einen kurzen Bericht über den Entwickelungsgang des medizinischen Unterrichts erstatte, wobei der Unterricht in der klinischen Medizin vornehmlich berücksichtigt werden soll.

Bei der Gründung der Göttinger Universität wurden für den Unterricht in den einzelnen Fächern der praktischen Medizin keine besonderen Vertreter bestellt. Männer, welche nicht nur die theoretischen Disciplinen der Heilkunde, sondern auch beschreibende Naturwissenschaften lehrten, und deren Wissen nicht selten weit über die Grenzen des Naturforschers hinausging, umfassten in der Regel in ihren Vorlesungen nicht nur ein, sondern

*

gewöhnlich mehrere Fächer der praktischen Medizin. Albrecht von Haller (von 1736—1753 Prof. in Göttingen) las nicht nur Anatomie und Botanik, sondern auch Medizin und Chirurgie. Freilich hat er, nach eigenem Geständniss, nie gewagt, einen Schnitt am lebenden Menschen zu thun, aus Furcht, er möchte ihm Schaden zufügen.

Der Unterricht in der inneren Medizin lag nach der Gründung der Universität fast allein in den Händen von Georg Gottlob Richter, einem Gelehrten, welcher vorher in Kiel Vorlesungen in medicis, philosophicis et litteris humanioribus gehalten hatte. In Göttingen, wohin er bereits 2 Jahre vor der Einweihung der Universität berufen worden war, wirkte er bis zum Jahre 1773. Seine Vorlesungen erstreckten sich nicht nur auf die verschiedenen Disciplinen der inneren Medizin (Pathologie in Verbindung mit der allgemeinen und speciellen Semiotik, Materia medica, die Therapie oder die medizinische Praxis) und die Diätetik, sondern er las auch ein Collegium encyclopaedicum und Chirurgie. Erst als G. G. Richter alt wurde, wurden diese Disciplinen auch von Anderen gelehrt, von denen besonders R. A. Vogel (in Göttingen von 1764—1772) als ein um den klinischen Unterricht sehr verdienter Mann, genannt sein mag.

Ein klinisches Institut bestand an der Georgia Augusta zunächst nicht. Die medizinische Facultät besass zuerst nur eine Anatomie, einen botanischen Garten und eine unter ihrer Aufsicht stehende Universitätsapotheke. 1750 wurde den Göttinger Wundärzten ein Professor der Medizin (zuerst A. v. Haller) als Präses collegii chirurgici vorgesetzt, ohne dass daraus, so weit ich es übersehe, dem Unterricht Vorschub geleistet wurde. Es dauerte bis zum Jahre 1751, ehe das erste klinische Institut der Universität, welches dem Unterricht in der Hebammenkunst diente, auf Haller's Veranlassung eingerichtet wurde. Dasselbe wurde zunächst von Joh. Georg Roederer (von 1751—63 in Göttingen) geleitet, einem hervorragenden Manne, welcher ausserdem Anatomie lehrte und auch um den Unterricht in der inneren Medizin sich sehr verdient machte. Fr. B. Osiander, E. C. J. v. Siebold lehrten u. A. nach ihm die Geburtshilfe an unserer Hochschule. Seit 1862 ist der Vertreter dieses Faches und der Gynäkologie Hermann Schwartz.

Was den Studirenden im übrigen an Stelle des klinischen Unterrichts in jener Zeit geboten wurde, war mehr als kärglich. G. G. Richter suchte durch sein „Casuale“ seine Zuhörer in die ärztliche Praxis einzuführen. Hier liess Richter einzelne der Commilitonen Ausarbeitungen über Krankheitsfälle anfertigen, welche er der Kritik der übrigen Studirenden unterstellte, wonach er schliesslich

selbst Ausarbeitung und Kritik beurtheilte und seine Ansicht über den Fall entwickelte. Gelegentlich nahm er wohl auch einzelne seiner Zuhörer in seine Privatpraxis mit. In ausgedehnterer Weise that letzteres J. G. Brendel (1738—58 in Göttingen); auch der bereits erwähnte Prof. Roederer bemühte sich in dieser Weise um die Einführung der Studirenden in die ärztliche Praxis. Das berühmte, von ihm und seinem Prosector Wagler 1762 herausgegebene Werk de morbo mucoso, einer Krankheit, deren anatomisches Substrat mit dem beim enterischen Typhus nachweisbaren übereinstimmt, bezeugt, dass er auch zum Studium innerer Krankheiten wohl befähigt war.

Dass alle diese Bemühungen, so dankenswerth sie auch waren, nicht genügten, das empfanden die Männer, denen das Wohl der jungen Hochschule am Herzen lag, sehr tief. Haller's Einfluss vermochte die Gründung einer Klinik nicht durchzusetzen und als auch Andere, insbesondere der vortreffliche P. G. Werlhof (1699—1767), Leibarzt in Hannover, einer der einflussreichsten Beförderer der Georgia Augusta, der Freund Haller's, auf die Anlegung eines Lazareths drangen, wurden dagegen die hohen Kosten eingewendet. Unter diesen Umständen muss es R. A. Vogel als grosses Verdienst angerechnet werden, dass er im Anfang des Jahres 1764 neben seinen bereits erwähnten Vorlesungen ein Collegium clinicum einrichtete. Es war nicht nur eine ambulante Klinik, für welche Stadt und Land das Krankenmaterial lieferte, sondern es wurden auch die bettlägerigen Kranken in der Stadt besucht, und des Sonnabends wurden überdies kleine Reisen auf die umliegenden Dörfer gemacht, um die wichtigen und sehenswerthen Patienten zu besuchen. Die Studenten mussten zur Bestreitung der Kosten für die den Kranken verordneten Arzneien ihr Scherflein beisteuern. Ein ähnliches Institut gründete nach Vogel Ph. G. Schroeder (in Göttingen von 1764—72).

Erst unter Baldinger (in Göttingen von 1773—82) wurde dieses ambulatorische Klinikum zu einer auf Kosten der Regierung erhaltenen Anstalt, Institutum clinicum regium, erhoben. Baldinger hielt, um seine eigenen Worte zu gebrauchen, seine Zöglinge zum Selbsthandeln an, er liess sie examiniren, consultiren, receptiren und führte nur das Steuerruder. Nach seinem Abgange entstand ein zweijähriges Interimistikum. 1784 übernahm, freilich nur auf ein Jahr, Joh. Peter Frank die Leitung dieser klinischen Anstalt. Nach J. P. Frank's Scheiden von Göttingen wurde dieselbe der Führung von J. H. Fischer (1785—92) anvertraut. Nach diesem wurde das Institut von dem an seine Stelle berufenen F. B. Osiander (1792—1822) in einem Zimmer des Accouchirhauses geleitet. Ausser diesem Institutum clinicum regium entstanden noch private, aber von der Regierung unterstützte Kliniken

und zwar 1) die von Arnemann, zunächst (1796—1801) für chirurgische, später auch für innere Kranke bestimmt, ferner 2) 1800 die von Prof. Wardenburg (1800—1803 in Göttingen) und endlich 3) 1801 die von Prof. Cappel (1800—1804 in Göttingen) und Privatdozent Jordan (1802—1803 in Göttingen). Für alle diese Institute bot die kleine Stadt selbstredend kein ausreichendes Krankenmaterial. Dies veranlasste das Universitätscuratorium schon 1801 zu der Verordnung, dass solche Institute nur mit seiner Erlaubniss in's Leben gerufen werden dürften. Ein Krankenhospital fehlte aber bis zum Jahre 1781. Auch Roederer hatte sich nach Haller, Werlhof u. A. vergeblich darum bemüht. Dank der Initiative der Freimaurerloge zu den drei Flammen und der Unterstützung der Regierung wurde es nun endlich möglich, ein vornehmlich chirurgisches und Krankenhospital in einem Hause unmittelbar am Geismarthore zu eröffnen. Erster Direktor des Hospitals war August Gottlieb Richter (der Neffe von Georg Gottlob Richter), welcher von 1766—1812 in Göttingen wirkte. Er behielt die Leitung des Hospitals bis 1802. Seine Assistenten waren J. F. G. Böhmer, später J. F. Stromeyer und J. G. A. Wardenburg bei inneren Krankheiten; speciell bei chirurgischen Krankheiten wurde Richter zuerst ebenfalls von Wardenburg, später von C. J. M. Langenbeck unterstützt. Richter's Verdienste um die Chirurgie und die Augenheilkunde, seine Bestrebungen, die Verschmelzung der Chirurgie mit der wissenschaftlichen Medizin herbeizuführen, sind allseitig nach Gebühr gewürdigt. Im Jahre 1797 wurde den vorhandenen 15 Betten dieser ersten stationären Klinik für innere und chirurgische Kranke noch ein Bett hinzugefügt. 1799 wurden Arnemann zwei Betten für chirurgische Kranke überlassen, die übrigen wurden unter Stromeyer (innere) und Wardenburg (chirurgische Kranke) getheilt.

Nachdem F. B. Osiander, welcher früher vorübergehend der ambulatorischen und bis 1802 der geburtshülflichen Klinik vorgestanden hatte, von 1802—03 die Leitung des Hospitals geführt hatte, ging diese an Prof. C. Himly (1803—37 in Göttingen) über. Unter ihm wurde das Hospital mit der Stadtklinik vereinigt. Zu diesem Zwecke wurde 1809 ein geräumiges, früher G. Böhmer gehöriges Haus am stumpfen Biel, worin sich jetzt das theologische Stift befindet, eingerichtet. Die Krankenräume boten Platz für 35—36 Kranke. Ausser den Krankenzimmern für die gewöhnlichen inneren, chirurgischen und Augenkranken fanden sich auch Räume für solche Kranke, welche eine Isolirung erforderten. Im Hospital und der Stadtklinik wurden damals im Semester im Durchschnitt etwa 300 Kranke behandelt, nur etwa 60—70

Kranke fanden im Hospital selbst Aufnahme. Der Ruf Himly's als Augenarzt führte ihm besonders Augenkranke von nahe und fern zu. Für das Gedeihen des klinischen Unterrichts im Allgemeinen erwies sich dies, indem die Zahl der Augenkranken schliesslich $^1/_3$ aller Kranken betrug, nicht förderlich. Dies wurde um so schmerzlicher empfunden, als das Krankenmaterial auch in anderer Beziehung mangelhaft war, indem chronische Kranke oft ungebührlich lange Zeit den beschränkten Raum der Anstalt belasteten. Wenige Jahre, nachdem Himly seine Thätigkeit in Göttingen begonnen hatte, vollzog sich unter Conrad Joh. Martin Langenbeck (von 1804—49 Prof. in Göttingen) die Trennung der Chirurgie und Augenheilkunde von der inneren Medizin, indem derselbe 1807 ein klinisches Institut für chirurgische und Augenkranke in dem ehemaligen Concilienhause auf der Prinzenstrasse gründete. Dasselbe erwies sich bereits 1809 als unzureichend, Langenbeck verlegte deshalb seine Klinik in das von ihm zu diesem Zwecke angekaufte geräumige Rente'sche Haus in der Geiststrasse, welches 1811 durch Anbau vergrössert wurde. C. J. M. Langenbeck war der letzte, welcher neben der Chirurgie auch die Anatomie an unserer Hochschule vertrat. Die Anatomie war nach Langenbeck's Tode einige Zeit mit der Physiologie vereinigt, bis 1852 Jacob Henle die Vertretung der Anatomie allein übernahm, während die Physiologie in den Händen von Rudolph Wagner verblieb. Seit 1860 ist Georg Meissner Lehrer der Physiologie an unserer Hochschule. Als Henle's († 1885) Nachfolger wurde Friedrich Merkel berufen. Nach Friedrich Wöhler's Tode, welchen von 1836—1882 die medizinische Facultät zu den Ihrigen zählte, wünschte dieselbe eine Vertretung der medizinischen Chemie sich zu erhalten. Es wurde vom Staate ein Institut für medizinische Chemie und Hygiene gegründet, welches seit Ostern 1887 Gustav Wolffhügel leitet. Die Materia medica vertritt Wilhelm Marmé seit 1875 als ordentlicher Professor in der medizinischen Fakultät. Wilh. Baum (von 1849—75 Director der chirurgischen Klinik) übernahm als Nachfolger C. J. M. Langenbeck's den Lehrstuhl für Chirurgie. Nach Ruete's Abgange (1852) wurde Baum auch die Abtheilung für Augenkranke übergeben. Im Jahre 1868 resignirte Baum auf die Augenheilkunde, und es wurde für dieselbe ein besonderer Lehrstuhl errichtet. 1878 wurde von K. Bürkner eine Poliklinik für Ohrenkranke gegründet, welche 1884 in ein Universitätsinstitut umgewandelt wurde.

Schon lange vor Himly's im März 1837 erfolgten Tode war J. W. Conradi nach Göttingen berufen worden, wo er bis 1853 als innerer Kliniker thätig war. So lange Himly das Krankenhospital und die

Stadtklinik leitete, wurde für Conradi ein neues Clinicum medicum ambulatorium und zwar in dem Heyne'schen Hause am Papendieck eingerichtet. Diese Concurrenz war dem Gedeihen des Hospitals, an welchem Himly wirkte, nicht förderlich. Eine Reihe wichtiger Krankheitsfälle wurden dem Hospital entzogen, und Conradi brachte seine Ambulanz bis auf eine jährliche Krankenzahl von 1700. „Endlich" — sagt Conradi in seiner Festschrift zur Feier des 100jährigen Bestehens unserer Georgia Augusta im Jahre 1837 — „übernahm ich, als Himly im März d. J. aus dem Leben geschieden war, im folgenden Monat die Leitung des akademischen Hospitals." Indessen sollte sich Conradi seiner Stellung nicht lange freuen. Conradi war der hartnäckigste Kämpfer für die alte Schule gegen die Lehre Schönlein's, welcher zwischen dem dritten bis fünften Dezennium unseres Jahrhunderts den ausgedehntesten und tiefgreifendsten Einfluss auf die Entwickelung der Medizin in Deutschland ausübte und bestrebt war, die Heilkunde durch die Bearbeitung derselben nach naturwissenschaftlicher Methode zu dem Range einer exakten Wissenschaft zu erheben. Auch ein mächtigerer Geist als Conradi hätte den morschen Bau nicht halten können. Als Conrad Heinrich Fuchs, ein Schüler Schönlein's, zuerst als Assessor der medizinischen Fakultät, seit 1840 ordentlicher Professor in derselben, Conradi an die Seite gestellt wurde, die früher von diesem geleitete Poliklinik übernahm und später überdies einige Betten für stationäre Kranke erhielt, wurde Conradi's Thätigkeit sehr schnell in erheblichem Maasse eingeschränkt.

Während die Conradi'sche Poliklinik in ihrer besten Zeit 1700 Kranke gehabt hatte, steigerte sich die Krankenzahl der Fuchs'schen Poliklinik, die schon im ersten Jahre ihres Bestehens vom 22. October 1838 bis Ende September 1839 2343 Kranke zählte, im nächsten Jahre auf 3800. B. Langenbeck, damals Privatdocent in Göttingen, verrichtete, wie Fuchs hervorhebt, im Jahre 1838/39 nicht nur die meisten Leichenöffnungen, sondern er unterzog sich auch den mühevollsten mikroskopischen Untersuchungen, Experimenten an Thieren etc. für die Fuchs'sche Poliklinik. Fuchs hat bekanntlich in seinen Werken über Hautkrankheiten, sowie über die spec. Nosologie und Therapie die Krankheiten in eine Unzahl von „natürlichen Familien, Ordnungen und Arten" eingetheilt. Dieses unnatürliche System fiel, wie so viele gleichartige Bestrebungen vor ihm, sehr bald der verdienten Vergessenheit anheim. Leider blieben auf diese Weise auch die in den Fuchs'schen Arbeiten niedergelegten zahlreichen sorgfältigen Beobachtungen und Erfahrungen fast unbemerkt. Fuchs war vor allem ein vortrefflicher Lehrer und in dem klinischen Unterricht hielt er sich, wie mir eine

Reihe seiner Schüler versichert haben, nicht mit diesen classificatorischen Spielereien auf.

Conradi wie Fuchs waren inzwischen bemüht, den Bau eines Hospitals, welches der Würde der Universität und dem Bedürfniss des Unterrichts entsprach, bei der Regierung endlich durchzusetzen. Die Fuchs'schen Gründe, welche er in einem ausführlichen Promemoria vom 12. Februar 1844 in unwiderlegbarer Weise auseinandersetzte, waren augenscheinlich die vornehmlich bestimmenden. So entstand das seit 1850 vollendete Ernst-August-Hospital. In demselben wurde die medizinische, sowie auch die chirurgisch-ophthalmiatrische Klinik untergebracht. Die Augenklinik erhielt 1873 in dem neben dem Ernst-August-Hospital für sie erbauten neuen Institute ein eigenes Heim.

Zunächst wirkten Conradi und Fuchs als Leiter der medizinischen Klinik neben einander, bis 1853 gelegentlich des 50jährigen Professorenjubiläums Conradi's das Universitätscuratorium, um ihm die Arbeit zu erleichtern, Fuchs die Leitung der medizinischen Klinik allein übertrug. Nach Fuchs's bereits Ende 1855 erfolgtem Tode übernahm K. E. Hasse die Leitung der medizinischen Klinik und Poliklinik. Im Jahre 1866 wurde in der neuen provinzialständischen Irrenanstalt eine psychiatrische Klinik eingerichtet, in welcher seit ihrer Gründung Ludwig Meyer wirkt. Hasse verzichtete im Herbst 1874 auf die medizinische Poliklinik und im Frühjahr 1877 auf die stationäre medizinische Klinik und trat gleichzeitig von seinem akademischen Lehramte zurück.

Im Laufe der Zeit hat sich, wozu die bequeme Erschliessung unserer Kliniken auch für Kranke aus entfernteren Gegenden durch die Eisenbahnen wesentlich beigetragen hat, das Krankenmaterial in dem Göttinger Ernst August-Hospital (medizinische und chirurgische Klinik) und in der mit ihm verbundenen Augenklinik auf eine Höhe erhoben, dass dasselbe getrost in Qualität und Quantität auch mit dem derjenigen Hochschulen wetteifern kann, welche in weit volkreicheren Städten sich befinden. Von den stationären Kliniken verpflegte die medizinische, geleitet von dem Unterzeichneten, im Jahre 1886 1133, die chirurgische, geleitet von Franz König, 1227, die Augenklinik, geleitet von Theodor Leber, 756 Kranke. Alle 3 Kliniken verpflegten im Jahre 1886 also in Summa 3116 Kranke. Der höchste Krankenbestand dieser 3 Kliniken betrug im Jahre 1886 220 Kranke. Die Polikliniken, welche im wesentlichen das Krankenmaterial für die stationären Kliniken liefern, stehen unter derselben Oberleitung wie diese. Im Jahre 1886 behandelte die medizinische Poliklinik 4376, die chirurgische Poliklinik 3725, die augenärztliche Poliklinik 4484,

in Summa behandelten alle 3 Polikliniken im Jahre 1886 12,585 Kranke. Die medizinische Fakultät zählt in diesem Semester 248 Studirende.

Die königliche Staatsregierung hat beschlossen, das Ernst August Hospital als Krankenanstalt aufzugeben und sowohl für die chirurgische, als auch für die medizinische Klinik gesunde und zweckentsprechende neue Institute östlich von dem Versuchsfelde des landwirthschaftlichen Instituts zu errichten. Daneben auch soll für die pathologische Anatomie, welche seit langer Zeit schon von der normalen Anatomie losgetrennt ist und ein eigenes Institut auf dem Terrain des Ernst-August-Hospitals besitzt, eine den heutigen Anforderungen entsprechende Anstalt errichtet werden. Vertreter der pathologischen Anatomie und der allgemeinen Pathologie ist seit 1878 Joh. Orth. Die Ausführung der geplanten Neubauten ist im Werke. In wenigen Jahren, so hoffen wir zuversichtlich, werden die neuen Institute vollendet und damit einem grossen Bedürfniss genügt sein.

Auf diese Weise eröffnet sich auch für den klinischen Unterricht an unserer Hochschule die zweite Hälfte des 2. Jahrhunderts ihres Bestehens unter glücklichen Auspicien. Er erfreut sich des Schutzes und der Fürsorge der Regierung eines in voller Machtentfaltung stehenden grossen Staates. Wir aber, denen dieses Glied in der grossen Kette unserer Universitas litterarum anvertraut ist, sind ernsten Sinnes bemüht, den uns daraus erwachsenden beiden Aufgaben: die Wissenschaft zu pflegen und zu fördern durch redliche unablässige Arbeit und Aerzte zu bilden, welche in allen Wechselfällen des Staates als treue Hüter wahrer Humanität und Gesittung sich tüchtig erweisen in der Wissenschaft und Praxis gerecht zu werden.

Göttingen, den 1. Juni 1887.

Wilhelm Ebstein.

Inhaltsübersicht.

Dans les sciences c'est toujours la théorie qui éclaire la pratique et lui donne la puissance.
Cl. Bernard (Lit.-Verz. No. 15, S. 53).

Erster Abschnitt.

Programm der vorliegenden Arbeit.

Die Abhandlung, welche ich hiermit ebenso den Physiologen wie den Pathologen vorlege, macht den Versuch, die Natur und das Wesen der Zuckerharnruhr unserem Verständnisse näher zu rücken. Nur auf diese Weise kann unserem ärztlichen Handeln eine feste Stütze gegeben und das, was für den Kranken Nutzbringendes geschehen kann, voll und ganz geleistet werden. „Die Theorie", sagt Cl. Bernard sehr wahr, „erhellt die Praxis und verleiht ihr ihre Macht".

Die Anschauung, welche ich mir über die Ursachen des Diabetes mellitus gebildet habe, und welche in dieser Arbeit begründet werden soll, ist in Kürze folgende: Der Diabetes mellitus ist nicht ein Symptom verschiedener Krankheitszustände, sondern ist eine selbständige Krankheit, welche immer auf ein und dieselbe Ursache zurückgeführt werden muss. Diese Ursache, welche fast ausnahmslos auf einer angeborenen, häufig ererbten Anlage beruht, besteht in einer nach gewissen Richtungen hin unvollkommenen Beschaffenheit des Protoplasmas unseres Organismus. Der Diabetes mellitus ist eine Erkrankung nicht eines, sondern sämmtlicher Organe, wenngleich das eine oder andere Organ unter Umständen eine besonders wichtige Rolle beim Diabetes spielt. Diese Abweichung des Protoplasmas von der Norm kann, wenn sie hochgradig ist, ohne nachweisbare Gelegenheitsursache den diabetischen Symptomencomplex erzeugen; in vielen Fällen gehört aber eine Gelegenheitsursache dazu, um diese Anlage wirksam zu machen. Diese Gelegenheitsursachen haben das Gemeinsame, dass sie an das leistungsschwache Protoplasma, welches unter gewöhnlichen Verhältnissen wohl seine Schuldigkeit thun würde, Anforderungen stellen, denen das Protoplasma nicht gerecht werden kann. Diese Gelegenheitsursachen können schneller oder langsamer wirken, besonders verhängnissvoll erscheinen diejenigen unter ihnen, welche in schweren Schädigungen des Nervensystems, wie sie unter dem Einfluss neuropathischer Belastung

am häufigsten zu Stande kommen, bestehen. Wunderbar ist das nicht, weil unbestritten alle Ernährungsvorgänge, alle den Stoffwechsel betreffenden Prozesse in letzter Instanz durch das Nervensystem regulirt werden. Als Cardinalsymptome des Diabetes mellitus, d. h. als diejenigen Symptome, aus denen die meisten anderen Krankheitserscheinungen als nothwendige Folge sich ergeben, sind die Glycosurie und der gesteigerte Eiweisszerfall anzusehen. Um die Entstehung des Diabetes mellitus zu verstehen, muss man einen Einblick in die Pathogenese dieser beiden Cardinalsymptome gewinnen. Beides — die Entwickelung der Glycosurie und des vermehrten Eiweisszerfalls — und insbesondere der für den Diabetes mellitus characteristische chronische Verlauf dieser Störungen lässt sich begreifen und von derselben Ursache herleiten, wofern wir annehmen, dass in den Geweben des Diabetikers eine relativ, d. h. im Verhältnisse zu dem dort zu oxydirenden kohlenstoffhaltigen Materiale zu geringe Menge von Kohlensäure gebildet wird. Wenn diese Annahme richtig ist, würden wir den Diabetiker als ein Individuum bezeichnen müssen, welches vermöge der mangelhaften Constitution des Protoplasmas seiner Gewebe aus einer gleichgrossen Menge kohlenstoffhaltigen Verbrennungsmaterials weniger Kohlensäure als der Gesunde zu produziren vermag. Fragen wir nun weiter, auf welche Weise die unzureichende Kohlensäurebildung in den Geweben die beiden Cardinalsymptome des Diabetes mellitus zu erklären vermag, so würde sich die Antwort darauf von selbst ergeben, wenn man nachweisen kann, 1. dass der Kohlensäure die Eigenschaft zukommt, die Wirkung der diastatischen Fermente, welche sich in den Geweben und Organen des Körpers finden, zu hemmen und ihren Einfluss auf die Umsetzung des fast allerorts im Organismus abgelagerten Glycogens zu reguliren und 2., dass die Kohlensäure gewisse Eiweisssubstanzen: das Globulin aus dem flüssigen in den festen Aggregatszustand überzuführen vermag, aus welchem es durch Sauerstoffzufuhr in den flüssigen Aggregatszustand wieder zurückkehrt. Dass nun der sub 2 angeführte Satz richtig ist, bedarf keines weiteren Beweises; er enthält eine allgemein anerkannte Thatsache. Um die Richtigkeit des sub 1 angeführten Satzes zu erweisen, habe ich eine sehr grosse Zahl von Versuchen angestellt, von welchem in dem 2. Capitel des II. Abschnittes dieser Arbeit so viele angeführt werden sollen, als mir nöthig erschien, um die aus ihnen sich ergebenden neuen Thatsachen sicher zu stellen. Ich weiss sehr wohl, dass es, wiewohl dies sehr häufig so geschieht, nicht ohne Bedenken ist, derartige experimentelle Thatsachen auf biologische Prozesse zu beziehen und anzuwenden. Cl. Bernard (Lit.-Verz. No. 15, S. 138) sagt mit vollem

Rechte, „dass bei den Prozessen, welche sich im lebenden Körper vollziehen, die grossen chemischen Gesetze zwar in voller Kraft bleiben, dass die dabei stattfindenden Vorgänge aber von denen, welche der Chemiker in seinem Laboratorium erkennt und studirt, sehr häufig abweichen. Im Ausgangspunkte können beide übereinstimmen, aber die wirkenden Kräfte, die Umsetzungen, kurz die Prozesse im Allgemeinen vollziehen sich anders in den Organen und Geweben, als in den Retorten und Reagensgläsern des Chemikers.“ Ich habe daher angesichts dieser Schwierigkeiten in dem 1. Capitel des 3. Abschnittes der vorliegenden Abhandlung es mir auf das Eifrigste angelegen sein lassen, zu prüfen, ob man wohl berechtigt sei, die Resultate meiner einfachen Versuche auf die im lebenden thierischen resp. menschlichen Organismus sich vollziehenden Prozesse zu übertragen. Ich habe danach gemeint, diesen Versuch wagen zu dürfen und bin nachher in dem 2. Capitel des III. Abschnittes zu der Besprechung der beiden biologischen Prozesse übergegangen, welche diese Versuche, wie ich meine, in durchaus zwangloser Weise zu erklären vermögen. Der erste dieser beiden Prozesse betrifft die immer noch umstrittene Zuckerbildung in der Leber während des Lebens. Ich hoffe, dass die Einwendungen, welche gegen diese Funktion der Leber immer noch von einzelnen Seiten und bis jetzt nicht völlig grundlos entgegengehalten werden, durch die von mir vertretene Anschauung endgiltig beseitigt werden dürften. Der zweite dieser Prozesse betrifft den Diabetes mellitus. Die Pathogenese dieser Krankheit ist ein Problem, welches den Physiologen nicht weniger als den Pathologen interessirt. Ich war bemüht, meine auf der Grundlage einfacher Versuche aufgebaute Theorie dieser Krankheit an der Hand der klinischen Thatsachen, welche uns das Studium der Aetiologie, der pathologischen Anatomie und Symptomatologie und nicht zuletzt die Prüfung der therapeutischen Erfahrungen liefert, auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Je besser sich die Theorie mit den Thatsachen, welche die ärztliche Praxis ergibt, vereinbaren lässt, je sicherer wir unter der Führung dieser Theorie uns über die Fragen, welche sich uns gegenüber dem Kranken, welcher Heilung sucht, aufdrängen, Aufklärung zu verschaffen vermögen, je nutzbringendere Fingerzeige sie uns für die einzuleitende Behandlung gibt: um so grössere Existenzberechtigung hat diese Theorie, um so mehr dient sie der Praxis. Ich hoffe, dass in diesem Sinne dieser Versuch kein verfehlter sein wird. Ist dieser Versuch ein gelungener, so ist damit ein Grundstein gegeben, auf dem die zahlreichen weiteren Fragen, welche, wie immer sich an neue Gesichtspunkte anschliessen, bearbeitet werden können. Wir wären aber doch mit dieser Arbeit insofern an der Grenze unserer Kenntnisse angelangt, als wir mit Cl. Bernard (Lit.-Verz. No. 15, S. 47), wie für alle Naturerscheinungen, so auch für den diabetischen

Prozess diese Grenze wohl dann für erreicht halten dürfen, wenn wir das einfache Element erkannt haben, durch welches wir nicht nur die wesentlichen Erscheinungen erklären, sondern welche wir auch, indem wir auf das Element selbst wirken, modifiziren können. Dieses einfache Element ist nach meiner Auffassung für die Zuckerharnruhr die relativ unzureichende Bildung von Kohlensäure in den Geweben und Organen des Kranken. Wir können die durch dieses einfache Element hervorgerufenen Erscheinungen modifiziren, so lange es uns gelingt, diese mangelhafte Kohlensäurebildung zu corrigiren. Der Versuch, die Richtigkeit dieses Satzes zu erweisen, bildet im Wesentlichen das Programm der vorliegenden Arbeit.

Zweiter Abschnitt.

Ueber diastatische Fermente, insbesondere über die Ursachen, welche die Wirkung derselben hemmen, resp. beschleunigen.

Erstes Capitel.

Allgemeines über diastatische Fermente und über die mit denselben von mir angestellten Versuche.

Die zuckerbildenden, saccharifizirenden oder diastatischen Fermente sind im Thierkörper überaus verbreitet. Lépine (Liter.-Verz. No. 97) fand, dass — abgesehen von den früher von Magendie, Nasse, Cl. Bernard, Piotrowsky, v. Wittich u. A. angegebenen Fundstellen solcher diastatischer Fermente, nämlich: dem Blute, der ausgewaschenen Magen- und Darmschleimhaut, der Leber und Galle, den Nieren und der Harnblasenschleimhaut, dem Gehirn und den Muskeln — ausserdem auch bei Hunden, Kaninchen und Fröschen in anderen Geweben und Organen und zwar in der Milz, in dem Lungengewebe, im Hoden, in den Sehnen, den serösen Häuten, in der Hornhaut, dem Glaskörper und unter später zu erörternden Verhältnissen in der Krystalllinse des Auges, ferner in der äusseren und inneren Fläche der Froschhaut, in dem Schleime des Eierstocks und in dem schleimigen Ueberzuge der Wegschnecke zweifellos saccharifizirendes Ferment vorhanden sei. Es mag hier noch bemerkt werden, dass Richet (Lit.-Verz. No. 143, pg. 554) beobachtet hat, dass nicht nur das Pankreas, sondern

auch die Peritonealflüssigkeit bei zwei von ihm untersuchten Arten von Knorpelfischen (Scyllium und Acanthias) ein diastatisches Ferment besitzt und die Eigenschaft hat, Stärkemehl zu saccharifiziren.

Das „inversive" Ferment, welches bekanntlich zuerst von Cl. Bernard (Lit.-Verz. No. 15, S. 260) im Darmsafte aufgefunden, neuerdings aber von Pavy (Lit.-Verz. No. 122) ausserdem auch im Magen verschiedener Thiere entdeckt wurde — Pavy fand nämlich ein solches invertirendes Ferment auch in der Magen- und Darmschleimhaut vom Schweine, Pferde, Hunde und Katze, ferner fand er, dass beim Wiederkäuer der Vormagen stark, der eigentliche Labmagen kaum invertire, und dass endlich die Magen- und Darmschleimhaut von Kaninchen Traubenzucker bei Blutwärme in Maltose verwandele — soll hier nicht ausführlicher berücksichtigt werden. Diesem inversiven Fermente fällt bekanntlich die Aufgabe zu, gewisse für die Zwecke des Organismus nicht direkt verwendbare Zuckerarten in andere für die Ausnutzung im Stoffwechsel brauchbare Zuckerarten umzuwandeln, während man mit Hilfe der eigentlichen, die Zuckerbildung vermittelnden diastatischen Fermente eine Reihe von Kohlenhydraten complizirterer Zusammensetzung: nämlich das gar nicht diffusible Stärkemehl, welches wir als Nahrungsstoff geniessen und das ihm nahe verwandte, im Thierkörper selbst sich bildende, jedenfalls schwer diffusible Glycogen — das sogenannte animalische oder Leberamylum — in andere für den thierischen Organismus direkt verwendbare, einfacher constituirte, und zwar zunächst in dem Zucker näher stehende Kohlenhydrate, weiterhin aber in Zucker selbst überzuführen vermag.

Man kann diese saccharifizirenden Fermente eintheilen 1. in solche, welche mit den Sekreten gewisser Drüsen ausgeschieden werden und 2. in solche, welche im Blute, im Chylus und in verschiedenen Organen des Thierkörpers sich nachweisen lassen. Dieser letztere Nachweis ist allerdings nur dann möglich, nachdem die betreffenden Theile des Thierkörpers aus der Continuität desselben entfernt sind. Dieser Beweis kann in verschiedener Weise erbracht werden. Lépine lieferte den Nachweis der Anwesenheit diastatischer Fermente in den verschiedenen bereits erwähnten Geweben dadurch, dass er zerkleinerte Organtheile in aufgeschwemmtes Amylum brachte. Gewöhnlich operiren wir aber heute mit diastatisch wirkenden Fermentlösungen, welche theils durch einfachere, theils durch complicirtere Präparationsmethoden aus den solches Ferment enthaltenden Körpertheilen dargestellt werden. Auf eine Isolirung, d. h. auf eine vollkommene Reindarstellung dieser Fermentlösungen muss man freilich bis jetzt verzichten. Wir wissen heut, dass fast alle todten Gewebe, sowie die in ihnen enthaltenen thierischen Flüssigkeiten entweder bald nach

ihrer Entfernung aus dem lebenden Organismus, oder nachdem sie vorher eine gewisse Zeit ausserhalb desselben verweilt haben, ebenso wie zum Mindesten sehr viele Eiweisskörper, wofern sie nur löslich sind, eine bisweilen nicht unerhebliche diastatische Wirkung zu entfalten vermögen. Bereits Cl. Bernard hat angegeben, dass diese zuckererzeugenden Körper, die saccharifizirenden Fermente in Folge einer Umsetzung aus eiweissartigen Körpern entstehen (Lit.-Verz. No. 13, pg. 159—167; 373—376). Lépine konnte das bestätigen. Er wies nach, dass in der Krystalllinse des Auges erst mehrere Tage, nachdem sie aus dem Auge des lebenden Thieres entfernt war, ein zuckerbildendes Ferment nachweisbar war. Es ist selbstredend, dass man unter diesen Umständen die Frage aufwerfen muss — und die Beantwortung derselben wird uns später zu interessiren haben — ob denn die auf diese Weise aus dem todten Organe zu gewinnenden saccharifizirenden Fermente auch schon im lebenden Organismus gebildet und wirksam werden. Dafür, dass mit der bei der Bildung dieser Fermente im Thierkörper in Betracht zu ziehenden Umsetzung von Eiweiss bei allen lebenden Wesen gerechnet wird, spricht auch die Annahme von Baranetzky (Lit.-Verz. No. 139, pg. 480), welcher das diastatische Ferment, durch welches die Umwandlung der in den Samen, Wurzeln u. s. w. aufgespeicherten Stärkekörner in Zucker bewirkt wird, für ein Oxydationsprodukt des Albumins zu halten geneigt ist. Bei den diastatisches Ferment enthaltenden Drüsensecreten, welche dem lebenden Körper entnommen werden, vermag man sich mühelos von ihrer Wirksamkeit zu überzeugen. Hier bedarf es keiner complizirten Präparationsmethoden. Die Leistungsfähigkeit dieser Drüsensecrete überragt, wofern das diastatische Ferment das Produkt der Drüsenthätigkeit selbst ist, die der wie auch immer künstlich dargestellten diastatischen Fermente um ein Erhebliches. Uebrigens sind bekanntlich keineswegs alle Secrete, welche diastatisches Ferment enthalten, uns in einer für Untersuchungszwecke direkt verwendbaren Weise zugänglich. Nur beim Speichel und dem Harne ist das der Fall; die andern Secrete, welche solches Ferment führen, können nur, nachdem gewisse Vorbedingungen erfüllt sind, einer genaueren Untersuchung zugänglich gemacht und in ihrer Wirksamkeit erprobt werden. Dahin gehört vor Allem das neben dem Speichel am stärksten zuckerbildende Secret der Bauchspeicheldrüse, ferner der Darmsaft und die Galle. Man ist in diesen Fällen, abgesehen von den keineswegs immer ein verwendbares Secret liefernden pathologischen, übrigens überaus seltenen Fistelbildungen beim Menschen, auf das Thierexperiment angewiesen.

Ob diese zuckerbildenden Fermente sämmtlich in ihrer chemischen Constitution identisch sind, ferner ob sie an den verschiedenen Stellen des thierischen Organismus, wo sie sich finden, auch gebildet werden oder

ob sie nur in einzelnen Organen, wo sie als Produkte der Drüsenthätigkeit anzusehen sind, entstehen, und ob sie von hier aus an andere Lokalitäten durch die Circulation übergeführt werden, oder ob sie vielmehr als Körper aufzufassen sind, welche dem allgemeinen Stoffwechsel ihre Bildung verdanken und welche nur in einzelnen Drüsen, mit deren Secret sie ausgeführt werden, angehäuft sind: alle diese Fragen sind bis heute in einmüthiger Weise weder beantwortet noch soll in diesen Blättern versucht werden, dieselben zu lösen. Dies mag dem Scharfsinne der Physiologen von Fach vorbehalten bleiben. Für den vorliegenden Zweck steht die Erledigung dieser Probleme auch keineswegs in erster Reihe, für uns kommt es darauf an, die allgemeine Verbreitung und Wirksamkeit diastatischer Fermente innerhalb der Organe des lebendigen Thierkörpers zu beweisen.

So viel ist sicher, dass alle diese Fermente in ihrer vorher bereits charakterisirten Wirkung bis auf gewisse Differenzpunkte identisch sind, deren definitiver Klärung mancherlei erhebliche Schwierigkeiten entgegenstehen, so dass betreffs dieser Frage eine Reihe heut noch nicht vollkommen ausgetragener Controversen entstanden sind.

Es handelt sich hier nämlich im Wesentlichen um die Art der Umwandlungsprodukte, welche bei der Einwirkung der saccharifizirenden Fermente auf Stärkemehl und Glycogen entstehen. Für die uns hier interessirenden Fragen releviren die in dieser Beziehung noch streitigen Punkte sehr wenig. Für unseren Zweck kommt es wesentlich darauf an, dass eben diese Fermente im Stande sind, complizirter zusammengesetzte Kohlenhydrate in nahe verwandte, aber einfacher zusammengesetzte Verbindungen umzusetzen. Ich komme auf diesen Gegenstand noch zurück. Es mag hier vorläufig nur angedeutet werden, dass die hier obwaltenden Schwierigkeiten zumeist darin liegen, dass es sich bei den durch die Einwirkung diastatischer Fermente entstehenden Lösungen wohl stets um Mischungen verschiedener Kohlenhydrate handeln dürfte. Sicher ist soviel, dass hierbei die Maltose neben der Dextrose, von welcher man bis in die neueste Zeit annahm, dass sie als das alleinige oder wesentlichste Umsatzprodukt des Glycogens anzusehen sei, eine erhebliche Rolle spielt. Ein ganz ähnliches Verhalten scheint bei den Pflanzen zu existiren. Während man seither den in den Pflanzen strömenden Zucker gewöhnlich als Dextrose angesprochen hat, hat Baranetzky (l. c.) darauf hingewiesen, dass wohl auch der Maltose hierbei eine wichtige Rolle zufällt, dass in den Pflanzen noch andere Zuckerarten, wie die leicht diosmirende Laevulose von Bedeutung sind, kann selbstredend hier nur angedeutet werden. Die Schwierigkeiten aber, die sich der Bestimmung der Produkte, welche durch die diastatischen Fermente gebildet werden, entgegenstellen, ergibt sich aus folgender Ueberlegung. Wir können aus

den uns zur Zeit zu Gebote stehenden und allgemein anwendbaren Untersuchungsmethoden, nämlich aus dem Kupferreduktionsvermögen oder aus dem Drehungsvermögen für das polarisirte Licht, bekanntlich nur dann bestimmte Schlüsse auf die Quantität der reduzirenden Substanz ziehen, wofern die einheitliche Natur der Substanz festgestellt ist. Dagegen lassen sich, wenn eine Mischung von reduzirenden Substanzen vorhanden ist, in diesem Falle durch Combination der Beobachtungen über das Reduktions- und Polarisationsvermögen Schlüsse betreffs der Quantität dieser Substanzen ziehen, wenn es nicht mehr als zwei sind, und wenn deren Verhalten gegen Kupferlösung und das polarisirte Licht bekannt ist. Wofern jedoch mehr als zwei verschiedene Kohlenhydrate vorhanden sind, ist es sehr schwer und nur durch Zuhilfenahme noch anderer Untersuchungsmethoden, wodurch einzelne bestimmte Kohlenhydrate characterisirt werden, möglich, — z. B. durch das Verhalten der Laevulose beim Erhitzen mit Salzsäure, wobei die Laevulose zerstört wird; die Bildung von Schleimsäure beim Erhitzen einiger Kohlenhydrate mit Salpetersäure — sich ein Urtheil über die Natur und Quantität der anwesenden Stoffe zu bilden.

Die Fragen, welche uns in den vorliegenden Blättern zunächst interessiren, betreffen die Feststellung der Bedingungen, welche die Wirksamkeit der diastatischen Fermente beeinflussen. Es handelt sich darum zu ermitteln, welche Verhältnisse derselben günstig oder ungünstig sind, welche Umstände die Wirksamkeit dieser Fermente befördern, hemmen oder ganz aufheben. Es ist bereits bekannt, dass sämmtliche unorganisirten Fermente nicht unter allen Umständen gleich gut wirken, sondern dass diese Fermente unter gewissen Bedingungen in ihren Wirkungen ganz gehemmt oder mehr oder weniger beschränkt werden können. Zur vollen Entfaltung der Wirksamkeit der diastatischen Fermente ist zunächst eine adaequate Temperatur durchaus erforderlich. In anderer Beziehung differiren aber die Bedingungen, unter denen die verschiedenen Arten der unorganisirten Fermente oder einzelne derselben mehr oder weniger wirksam oder gar als unwirksam sich erweisen. Wir wissen nämlich, dass das aus der Magenschleimhaut dargestellte peptonisirende Ferment nur in saurer Lösung auf Eiweisskörper wirkt, und dass lediglich eine Säure, die Salzsäure, und diese auch nur bei gewissen, in engen Grenzen schwankenden Concentrationen erwiesenermassen im Stande ist, unter sonst gleichen Bedingungen die höchst mögliche Leistungsfähigkeit dieses peptonisirenden Fermentes hervortreten zu lassen. Betreffs der diastatischen Fermente wissen wir, dass sie ferner gleich anderen nicht organisirten Fermenten durch höhere Wärmegrade zerstört werden, sowie, dass gewisse chemische Agentien, wie z. B. starke Säuren ihre diastatische Wirkung aufheben. Die Fragen, welche für die Entscheidung des uns

hier interessirenden Programms bedeutungslos sind, sollen nicht weiter erörtert werden. Die nachstehenden Versuche behandeln vielmehr lediglich den Einfluss, welchen schwache Säuren, vor Allem aber die Kohlensäure sowie ferner Ruhe und Bewegung und endlich der Einfluss des Lichtes auf die Wirksamkeit der vornehmlich in den Geweben, Organen und gewissen Drüsensecreten des thierischen Organismus vorhandenen saccharifizirenden Fermente ausüben. Der Zweck dieser Untersuchungen, welchen sich eine Reihe anderer in den Rahmen unseres Programms fallende Versuche anschliessen sollen, ist nach den am Eingange dieser Arbeit angegebenen Erörterungen klar. Sie wurden unternommen, um gewissen, im I. Abschnitte dieser Abhandlung bereits mitgetheilten Problemen der Physiologie und insbesondere auch der Pathologie näher zu treten. Ich habe oben bereits (S. 2) auf die einschneidende Bedeutung hingewiesen, welche ich für die Klärung dieser Fragen der in den Geweben und Organen des Thierkörpers sich entwickelnden Kohlensäure zuschreibe. Während diesem experimentellen Abschnitte meiner Arbeit die Aufgabe zufällt, über eine Reihe von Versuchen und über die aus ihnen sich ergebenden Schlüsse Bericht zu erstatten, soll in dem nachfolgenden III. Abschnitte versucht werden, zu ermitteln, ob und in wie weit die Ergebnisse dieser Versuche in der bereits (S. 2) angedeuteten Weise für die Deutung und Aufklärung der Natur und des Wesens einiger vitaler Prozesse, welche wir unter normalen und krankhaften Verhältnissen beobachten, insbesondere für die Klarstellung der Pathogenese des Diabetes mellitus verwerthet werden dürfen. Fördern diese Untersuchungen das Verständniss dieser Probleme, so haben sie nicht nur ein theoretisches, sondern auch ein hervorragend praktisches Interesse und müssen unser ärztliches Handeln beeinflussen. Den therapeutischen Erfolgen sind freilich in der gleichen Weise bei dem Diabetes mellitus, wie bei allen Erkrankungen des Organismus, welche auf einer Disposition desselben zu der betreffenden Krankheit beruhen, ziemlich enge Grenzen gesteckt. Die Stärke dieser Disposition beherrscht unser ärztliches Können. Ist sie eine sehr mächtige, so können alle therapeutischen Bestrebungen daran Schiffbruch leiden. Ist dies aber nicht der Fall, ist die krankhafte Disposition des Organismus keine allzustarke, sind die sie zur Entwickelung bringenden und unterhaltenden Gelegenheitsursachen keine dauernd wirksamen, d. h. der Disposition dauernd Vorschub leistenden, so kann das, was die Theorie erforscht, auch zur Basis einer Behandlung in wirklich erfolgreicher Weise ausgenutzt und dem diabetischen Processe wirksam entgegen gearbeitet werden.

Gehen wir jetzt auf die Methodik unserer Experimente genauer ein.

Um das für die nachstehenden Versuche nothwendige Material an diastatischem Ferment zu gewinnen, wurde zunächst die frische Mundflüssigkeit des Menschen, nachdem sie filtrirt war, verwendet; ausserdem aber wurden aus der Mundflüssigkeit Gesunder, sowie aus dem Harn Gesunder und Kranker, aus den Speicheldrüsen, aus dem Pankreas, den Muskeln und den Nieren, sowie endlich aus der Leber und dem Blute u. s. w. von Thieren künstlich dargestellte diastatische Fermentlösungen in Gebrauch genommen. Von besonderer Wichtigkeit erwiesen sich die mit frischem Leberbreie angestellten Versuche. Auch eine Reihe von Versuchen über die diastatische Wirkung von wässerigen Eiweisslösungen boten einige interessante Anhaltspunkte.

Zu der Herstellung der diastatisch wirkenden Fermentlösungen aus den angegebenen Organen und Flüssigkeiten wurde vornehmlich die von v. Wittich (Lit.-Verz. No. 166 pg. 193 und No. 167 pg. 399) angegebene Methode, in einer Reihe von Fällen auch Modifikationen derselben benutzt. Das Verfahren von v. Wittich besteht im Wesentlichen darin, die betreffenden Organe oder Gewebe möglichst fein zu zerkleinern, 24 St. mit Alkohol zu digeriren, lufttrocken zu machen, in einer Reibschale zu zerreiben, die so entstehende pulverförmige Substanz durch Gaze zu beuteln, um Bindgewebe, Gewebsstränge u. s. w. zurückzuhalten und dieselbe dann mit Glycerin zu digeriren. Die von mir häufig benutzte Modifikation bestand darin, das sehr fein zerkleinerte Gewebe nicht mit Alkohol zu digeriren, sondern direkt lufttrocken zu machen (vergl. hierzu die Darstellung des Leberferments in diesem Abschnitt Cap. 2 H a). Andere in dieser Beziehung ergänzende Details sollen im Verlaufe der Darstellung betreffenden Orts angeführt werden. Auf die bei den Versuchen mit frischem Leberbrei von Thieren angewandten Methoden werde ich ebenfalls später bei Besprechung dieser Untersuchungsreihe zurückkommen. Betreffs der Wirksamkeit der oben erwähnten Fermentlösungen sei hier nur im Allgemeinen bemerkt, dass sie ihr saccharifizirendes Vermögen nach einer gewissen, natürlich nicht constanten Dauer allmählich einbüssen, und zwar verlieren sie dieselbe um so schneller, je schwächer diese Fermentlösungen von Haus aus wirken. Die Gewinnung wirksamer diastatischer Fermente ist mit mancherlei, später noch genauer zu würdigenden Schwierigkeiten verknüpft, deren Ursachen durchaus nicht völlig durchsichtig sind. Indessen ist es mir doch gelungen, mit Hilfe der erwähnten Methoden, wenn auch aus einzelnen der genannten Organe nur in einzelnen Fällen, Material an diastatisch wirkenden Fermentglycerinlösungen zu gewinnen. Abgemessene Mengen dieser saccharifizirenden Fermentlösungen liess ich auf wässrige, immer neutral reagirende Glycogenlösungen — Brücke (Lit.-Verz. No. 29 pg. 320) hält bekanntlich die Lösung des Glycogens nur für eine scheinbare, indem nach ihm

die Theilchen des Glycogens im Wasser lediglich aufquellen — in Reagensgläsern einwirken. Beides — Glycogen- und Fermentlösungen — wurde in den mit Gummipfropfen fest verschlossenen Gläsern durch Umschütteln tüchtig mit einander gemischt. Das zu den Versuchen verwandte Glycogen wurde von Herrn E. Jahns, dem Besitzer der hiesigen Universitäts-Apotheke, aus Kalbslebern nach der von Brücke (Lit.-Verz. No. 28) angegebenen Methode dargestellt. Das Glycogen bildete eine weisse, feinkörnige Masse, welche bei Zusatz von schwacher Jodjodkaliumlösung die so charakteristische Farbe zeigte, welche Brücke als roth, nicht braun bezeichnet, dessen Nuance dem Kupferrothen wohl am Nächsten steht. Das im Handel erhältliche Glycogen, welches ich zuerst anwenden wollte, liess, abgesehen von seinem exorbitant hohen Preise, auch an Reinheit so viel zu wünschen übrig, dass es — indem es die gewöhnlichen, für das Glycogen charakteristischen Reaktionen nicht gab, — für diese Versuche nicht verwendbar erschien. Die heute fast allgemein acceptirte Annahme geht dahin, dass das Glycogen aus wässrigen Lösungen durch Alkohol ausgefällt werden könne. Brücke gibt an, dass dies durch das Schrumpfen der Theilchen des Glycogens, welches der Alkohol bewirkt, zu erklären sei. E. Külz (Lit.-Verz. No. 87 pg. 1300) hat gefunden, dass bei sehr geringem Aschegehalt (0,16 %) das Glycogen aus der wässrigen Lösung durch Alkohol nicht gefüllt werden kann. Ein Zusatz von 0,002 gr Kochsalz auf 100 gr einer 0,5—1%igen Glycogenlösung genügt, um sofort die Fällbarkeit des Glycogen durch Alkohol wieder herzustellen. Bei 1,3% Aschegehalt des Glycogen blieb die Fällung desselben aus wässrigen Lösungen bei Zusatz von Alkohol aus. Das von mir benutzte Glycogen liess sich durch Zusatz von Alkohol meist, aber nicht stets aus den Ferment-Glycogenlösungen ausfällen. Es wird in jedem Falle, wo es nicht ausfiel, besonders bemerkt werden. Das von mir verwandte Glycogen entstammt zwei getrennt verarbeiteten Kalbslebern, die erste lieferte eine Ausbeute von 15 g, die letzte eine Ausbeute von 40 g Glycogen. Nur von letzterem wurde der Aschegehalt bestimmt. Derselbe betrug 0,94 %.

Wenn man nun sowohl die diastatisches Ferment führenden Drüsensecrete des Menschen, nämlich den gemischten Speichel aus der Mundhöhle oder Harn, als auch wirksame saccharifizirende Fermentlösungen, welche aus den verschiedenen oben erwähnten Substanzen dargestellt wurden, mit wässrigen Glycogenlösungen zusammenbringt, so bemerkt man nach einer gewissen Zeit den Eintritt gewisser Veränderungen in diesen Ferment-Glycogenlösungen. Wie diese Fermentlösungen immer in sorgsam abgemessenen Mengen angewendet wurden, so wurden auch die Glycogenlösungen immer aus theils auf der Apotheker- theils auf der Analysenwage abgewogenen Mengen Glycogen, welche in genau abgemessenen

Mengen Wasser gelöst wurden, dargestellt. Die durch die saccharifizirenden Fermente in Glycogenlösungen bewirkten Veränderungen sind sattsam bekannt. Die Schnelligkeit und Mächtigkeit, mit welcher sie eintreten, hängt bekanntlich ab von der Wirksamkeit des Fermentes, der grösseren oder geringeren Concentration der Glycogenlösung, der Temperatur, bei welcher der Versuch angestellt wird und von der Reaktion der Flüssigkeit. Die Veränderungen bestehen darin, dass die Opalescenz der Flüssigkeit früher oder später aufhört, so dass die Flüssigkeit schliesslich wieder ebenso klar und durchsichtig wird, wie die Ferment-Glycerinlösung. Hand in Hand geht damit im Allgemeinen ein entsprechender Nachlass der Jodjodkaliumreaktion, bis dieselbe schliesslich auch gar nicht mehr eintritt. Indessen sieht man in diesen Ferment-Glycogenlösungen manchmal noch eine geringe Opalescenz, während die Jodjodkaliumlösung keine erkennbare Rothfärbung mehr gibt. Zum Nachweise dieser Jodjodkaliumreaktion bediente ich mich einer colorimetrischen Methode, welche einen sehr bequemen, und bei einiger Uebung einen durchaus zuverlässigen Vergleich zwischen dem Glycogengehalt einer grösseren Reihe von Flüssigkeiten gestaltet. Auf eine weisse Unterlage (Filtrirpapier), worauf man das, was zur Bezeichnung der verschiedenen zu prüfenden Flüssigkeiten nothwendig ist, vorher sich notirt hat, wird eine farblose Glasplatte (farbloses Spiegelglas) gelegt; auf welche man mittelst eines Glasstabes gleich grosse Tropfen der auf ihren Glycogengehalt zu prüfenden Flüssigkeit bringt; diesen Tropfen werden hierauf ebenfalls gleich grosse Tropfen der Jodjodkaliumlösung zugesetzt. Versetzt man nun einen Tropfen derselben Jodjodkaliumlösung mit einem Tropfen destillirten Wassers, so macht es bei einiger Uebung keine Schwierigkeit, auch Spuren von Glycogen in den zu prüfenden Ferment-Glycogenlösungen zu erkennen. Sobald nun in diesen Lösungen jede Spur von Opalescenz verschwunden ist, wenn dieselben wieder so aussehen wie die betreffenden Fermentglycerinlösungen ohne Zusatz von Glycogenlösung; wenn dieselben ferner auch keine Spuren von Jodjodkaliumreaktion erkennen lassen, dann darf man annehmen, dass kein Glycogen mehr in der Flüssigkeit vorhanden ist, sondern dass sich dasselbe in andere Kohlenhydrate umgesetzt hat; das eine derselben ist in starkem Weingeist unlöslich und lässt sich auf diese Weise von den anderen in starkem Weingeiste löslichen Kohlenhydraten trennen. Bei Zusatz einer genügenden Menge von absolutem Alkohol zu der zu prüfenden Flüssigkeit fällt nämlich das Achroodextrin (Brücke), welches sich weder mit Jod färbt noch Kupferoxyd in alkalischer Lösung reduzirt und gegen diastatische Fermente eine grosse Resistenz hat, aus, während der gebildete Zucker, welcher Kupferoxydsalze reduzirt und in starkem Weingeist ziemlich leicht löslich ist, in der Flüssigkeit zurück-

bleibt. — Ich bin nun bei meinen Versuchen so vorgegangen, dass ich in den glycogenhaltigen Flüssigkeiten das Vorhandensein, die Abnahme und das Verschwinden des Glycogens nach der Intensität der Opalescenz sowie der Jodjodkaliumreaktion mit Hilfe der eben geschilderten colorimetrischen Methode prüfte. War Beides, Opalescenz und Jodjodkaliumreaktion nicht mehr nachweisbar, so wurde eine vollständige Umwandlung des Glycogens angenommen. Neben dieser qualitativen Prüfung des Glycogengehalts wurde derselbe sehr oft auch quantitativ bestimmt. Zu diesem Behufe wurde theils bevor diese Umwandlung vollendet war, theils nachher durch genügenden Zusatz von absolutem Alkohol zu der Flüssigkeit, im ersteren Falle das noch nicht umgewandelte Glycogen mit dem Achroodextrin, im letzteren Falle das Achroodextrin allein ausgefällt. Ein zuverlässiges Mittel diese beiden Kohlenhydrate: das Glycogen und das Achroodextrin, wenn sie neben einander in derselben Flüssigkeit vorhanden sind, zu trennen, gibt es nicht. — Wo also solche Alkoholniederschläge dargestellt wurden, wird immer gesagt werden, ob das Glycogen in den betreffenden Flüssigkeiten ganz umgesetzt war oder nicht. Dieser Alkoholniederschlag wurde, nachdem er sich ev. nach Zusatz von etwas Kochsalzlösung vollkommen abgesetzt hatte, auf gewogenem Filter gesammelt, bei 100° C. getrocknet und durch Wägung bestimmt. Die Wägungen wurden selbstredend so lange wiederholt, bis kein weiterer Gewichtsverlust mehr zu constatiren war. Beiläufig soll bemerkt werden, dass unser lufttrockenes Glycogen beim Trocknen bei ca. 100° C. ungefähr 10 % seines Gewichtes einbüsste. Bei schwach diastatisch wirkenden Fermentglycerinlösungen wurde, um die Grösse dieser Wirkung feststellen zu können, bei jedem Versuche das Gewicht des Alkoholniederschlages der gleichen Menge derselben Glycogenlösung bestimmt. Selbstredend aber wurde auch die Glycogen umsetzende Wirkung der Menge Glycerin bestimmt, welche der in der Fermentlösung enthaltenen vollkommen gleich war und der dabei erhaltene Werth in Abzug gebracht. Ausserdem wurde auch die in den benutzten Fermentglycerinlösungen enthaltene, durch Alkohol fällbare Substanz bei solchen Versuchen gewogen und ihr Gewicht von den betreffenden Werthen abgezogen. Der Zuckergehalt der mit den angegebenen diastatischen Fermenten behandelten Glycogenlösungen wurde, nachdem die in wässrigem Weingeiste unlöslichen Kohlenhydrate vorher durch Zusatz von Alkohol gefällt, die Flüssigkeit abfiltrirt und der Alkohol auf dem Wasserbade verdunstet worden war, in einer Reihe von Versuchen mittelst Titrirens mit Fehling'scher Lösung bestimmt.

Ich habe die allgemeine Methodik dieser den Einfluss diastatisch wirkender Fermente auf Glycogenlösungen betreffenden Versuche, hier im

Voraus — obwohl es sich fast lediglich dabei um bekannte und selbstverständliche Dinge handelt — etwas genauer schildern zu sollen gemeint, weil die gedachten Versuche lediglich zur Unterlage und Controle anderer nach denselben Prinzipien angestellten Parallelversuche dienen, durch welche der Einfluss schwacher Säuren, insbesondere aber der Einfluss der Kohlensäure auf die Wirkung der diastatisch wirkenden Secrete, sowie der aus Geweben und Organen des Thierkörpers darstellbaren diastatisch wirkenden Fermentglycerinlösungen festgestellt werden soll.

Die den Einfluss der Kohlensäure auf diese Fermentglycerinlösungen betreffenden Versuche bilden den weitaus grössten Theil der in den folgenden Blättern mitgetheilten Protokolle; die Versuche mit geringen Concentrationen anderer Säuren sollen nur gelegentlich kurz erwähnt werden, weil die erst erwähnten, den Einfluss der Kohlensäure schildernden Versuche gerade vorzugsweise den Ausgangspunkt der von mir vertretenen Anschauungen bilden. Die allgemeine Methodik der Versuche, durch welche der Einfluss der Kohlensäure auf die Wirksamkeit der in Frage kommenden diastatischen Fermente auf Glycogenlösungen geprüft werden soll, braucht hier nur betreffs der Art und Weise, durch welche man die Kohlensäure auf die Glycogenlösungen einwirken liess, erörtert zu werden, weil in allen übrigen Beziehungen dieselben vollkommen conform mit der Anordnung der erst erwähnten Controlversuche angestellt wurden. Nach einer Reihe von solchen Versuchen, welche unter Benutzung complizirterer Versuchsanordnungen — bei welcher z. B. die Kohlensäure in die die Glycogen-Fermentlösungen enthaltenden Standgefässe geleitet worden war und durch Quecksilberverschluss in diesen Gefässen zurückgehalten wurde — gemacht worden waren, auf deren genauere Beschreibung ich aber hier füglich verzichten darf, gelang es mir mit den einfachsten Hilfsmitteln zufriedenstellende Resultate zu erzielen. Die von mir in dieser Beziehung angewandten Methoden waren folgende:

1. Im Kipp'schen Apparate wurde aus Marmor und Salzsäure Kohlensäure dargestellt, welche durch Auswaschen in zwei Waschflaschen gereinigt wurde. In der ersten befand sich eine ziemlich concentrirte Lösung von doppelt kohlensaurem Natron, um die Kohlensäure von den etwa mitgerissenen Spuren von Salzsäure zu befreien, in der zweiten destillirtes Wasser. Die so gereinigte Kohlensäure wurde in etwa 25—30 ccm Wasser fassende Reagensgläser so lange und zwar mit Hilfe einer bis auf den Grund des Gläschens reichenden Glasröhre eingefüllt, bis sich ein blaues, mit destillirtem Wasser befeuchtetes, auf die Oeffnung des Reagensgläschens gelegtes Lacmuspapierstreifchen intensiv roth gefärbt hatte. Alsdann wurden die abgemessenen Mengen der für den Versuch bestimmten Fermentlösung sowie der Glycogenlösung in das Gläschen schnell eingefüllt,

beide nochmals mit Kohlensäure durchleitet und mit Kohlensäure so lange überschichtet, bis wiederum wie zuerst ein blaues befeuchtetes Lacmuspapierstreifchen sich intensiv röthete. Nachdem so nicht nur die Imprägnirung der in dem Gläschen enthaltenen Flüssigkeit, sondern auch der Ersatz der atmosphärischen Luft in dem Gläschen durch Kohlensäure bewirkt worden war, wurde schnell das Glas mit einem Gummipfropfen fest verschlossen und nach tüchtigem Umschütteln theils bei gewöhnlicher Zimmertemperatur, theils im Brütofen bei 37° C. hingestellt. Beim Oeffnen des Gläschens, wie es zur Controle des Glycogengehaltes der Flüssigkeit mit Jodjodkaliumlösung nöthig war, überzeugten wir uns stets von der Anwesenheit von Kohlensäure in der eben erwähnten Weise mittelst blauen Lacmuspapiers. Es wurde bei erneutem Schliessen des Gläschens aufs Neue Kohlensäure in dasselbe eingeleitet.

2. Bisweilen wurden auch, und zwar in den Fällen, wo gleichzeitig mehrere solche Kohlensäureversuche nebeneinander angestellt wurden, deren Ergebnisse mit einander verglichen werden sollten, gleiche Mengen Kohlensäure aus dem mit diesem Gase angefüllten Gasometer in gleich grosse Gläser, welche gleichviel Flüssigkeit enthielten, eingeleitet. Im Uebrigen wurde verfahren, wie sub 1 eben angegeben wurde. In anderen Fällen wurde

3. die Flüssigkeit in den Probirgläschen, nachdem dieselbe vorher in der sub 1 angegebenen Weise mit Kohlensäure imprägnirt worden war, während der ganzen Dauer der Versuche mit gereinigter, im Gasometer angesammelter Kohlensäure durchleitet. Dies wurde einfach in der Weise bewerkstelligt, dass in dem doppelt durchbohrten, das Glas verschliessenden Gummipfropfen, die die Kohlensäure zuführende Röhre bis dicht über den Boden des Gefässes geleitet wurde, während die die Kohlensäure abführende Röhre in dem oberen Theile des Gefässes endete. Die Einleitung der Kohlensäure aus dem Gasometer in die Flüssigkeit wurde so regulirt, dass in jeder Sekunde eine, höchstens aber zwei Kohlensäureblasen die Flüssigkeit passirten. Man kann selbstredend auch zu diesen Kohlensäureversuchen statt der Probirröhrchen grössere Gefässe wählen. Es darf aber das Lumen derselben nicht so weit sein, um die ausreichende Berührung der einzelnen Kohlensäureblasen mit allen Theilen der in dem Glase befindlichen Flüssigkeitssäule zu verhindern.

Die auf diese Weise mit den angegebenen diastatischen Fermenten und Glycogenlösungen angestellten Versuche, von denen im folgenden Capitel eine Reihe Beispiele als Belege angeführt werden sollen, erwiesen in richtiger Weise angestellt, ganz regelmässig, dass die Kohlensäure einen hemmenden Einfluss auf die Wirkung der saccharifizirenden Drüsensecrete und die aus den Organen und Geweben des thierischen Organismus dargestellten diastati-

schen Fermente hat. Die Kohlensäure verhielt sich in dieser Beziehung ebenso wie verdünnte Mineral- oder organische Säuren. Da mit diesen Kohlensäureversuchen natürlich gleichzeitig stets Controlversuche ohne Kohlensäure gemacht wurden, so waren alle Faktoren gegeben, um nebeneinander nicht nur die Intensität der Wirkung der betreffenden Fermente, sondern auch die Behinderung derselben durch die Kohlensäure zu prüfen und zu vergleichen. Es mag hier gleich bemerkt werden, dass nicht nur bei schwach, sondern gelegentlich auch bei kräftig wirkenden Fermenten die Kohlensäure bei zu intensiver Einwirkung derselben im Stande sein kann, die diastatische Wirkung des betreffenden Fermentes dauernd aufzuheben. In der Regel aber bei entsprechender Dosirung der Kohlensäure, d. h. bei Vermeidung zu grosser Mengen des Gases bewirkt dasselbe nur eine mehr oder weniger grosse Verringerung der Wirkung der diastatischen Fermente. Dieselbe kann aber auch der Beobachtung entgehen und es kann kein hemmender Einfluss der Kohlensäure auf die Wirkung des saccharifizirenden Fermentes ersichtlich sein, wenn wir relativ zu grosse Mengen kräftig diastatisch wirkenden Fermentes auf zu kleine Mengen Glycogen bei unzureichender Kohlensäuremenge wirken lassen. Es ist ja ohne Weiteres verständlich, dass je nach dem zwischen diesen in Betracht kommenden Faktoren bestehenden Verhältnisse der Einfluss, welchen die Kohlensäure auf die Wirkung der zuckerbildenden Fermente hat, in verschiedener Schnelligkeit und Intensität hervortreten wird und muss. Die Versuche können in diesen Beziehungen selbstredend in der denkbar mannigfachsten Weise modifizirt werden. Wofern durch die Kohlensäure das diastatische Ferment nicht getödtet und somit dauernd funktionsunfähig wurde, — was ich übrigens nie eintreten sah, wenn nach der vorher, sub 3 angegebenen Methode die Flüssigkeit mit Kohlensäure durchleitet wurde — ist es leicht, die Wirksamkeit des diastatischen Fermentes wiederherzustellen, wenn man die in der Flüssigkeit befindliche Kohlensäure durch die Durchleitung mit atmosphärischer Luft verdrängt. Es wurde dies in einfachster Weise dadurch bewirkt, dass wir — nach Unterbrechung der Verbindung mit dem die Kohlensäure enthaltenden Gasometer — die kurze Glasröhre, in dem das Gläschen verschliessenden Gummipfropfen (cf. oben S. 15, sub 3) mit der Wasserluftpumpe in Verbindung brachten, wodurch unter Verdrängung der Kohlensäure durch die aspirirte atmosphärische Luft, welche durch Kali- oder Natronlauge (1 : 2) oder durch einen mit Aetzkali gefüllten Kugelapparat oder durch Beides geleitet und überdies durch Watte filtrirt worden war, die fermenthaltige Flüssigkeit von dem die Entfaltung des in ihr sich vollziehenden saccharificirenden Prozesses hemmenden Gase befreit wurde. Davon, dass die durch die mit Kohlensäure imprägnirte Flüssigkeit geleitete atmosphärische

Luft wirklich kohlensäurefrei war, überzeugten wir uns dadurch, dass dieselbe, nach dem sie die Kaliapparate und die Watte passirt hatte, durch eine mit Barytwasser angefüllte Flasche geleitet wurde.

Dass bei der längere Zeit anhaltenden Durchleitung der Flüssigkeit mit Kohlensäure vom Gasometer aus nicht etwa die dadurch erzeugte fortwährende Bewegung der Flüssigkeit das die Fermentwirkung hemmende Moment bildet, ergibt sich einfach daraus, dass diese Hemmung gleichfalls bei der Versuchsanordnung beobachtet wurde, bei welcher keine continuirliche Durchleitung der Flüssigkeit mit Kohlensäure statthatte (vergl. oben S. 14, sub 1); wenn nur in der l. c. angegebenen Weise dafür gesorgt wurde, dass die Kohlensäure mit der Flüssigkeit in ausgiebige innige Berührung kam. Indessen erschien es doch nicht nur ad hoc, sondern auch aus naheliegenden allgemeinen Gesichtspunkten wünschenswerth, erstens den Einfluss festzustellen, welchen Ruhe und Bewegung auf die Wirkung diastatischer Fermente hat, sowie zweitens zu eruiren, ob und in welcher Weise die Hemmungswirkung der Kohlensäure durch continuirliche Bewegung der Ferment-Glycogenlösungen beeinflusst wird. Diese Versuche können mit Hilfe von Schüttel- oder Rührapparaten mühelos ausgeführt werden. Des letzterwähnten Apparates bedienten wir uns auch bei einer Reihe der später zu erwähnenden Versuche mit Leberbrei, wobei indessen auch einige Male der Schüttelapparat in Anwendung gezogen wurde. Die Details werden weiter unten mitgetheilt werden. Zu den Versuchen mit Ferment-Glycogenlösungen wurde lediglich ein Schüttelapparat benutzt, welcher von meinem Collegen F. Merkel angegeben und der von ihm bereits früher zu anderen Zwecken in Anwendung gezogen worden war. Derselbe wurde von Heinrich Westien in Rostock in solidester Weise geliefert. Durch diesen Apparat wird ein gleichmässiges continuirliches Schütteln in vertikaler Richtung ermöglicht. Seine Einrichtung ist im Wesentlichen folgende: An einer Metallscheibe von 17,75 Cm Durchmesser, welche durch einen mit der Wasserleitung in Verbindung gesetzten Wassermotor mit horizontaler Achse und ausgiebigem Nutzeffekt gedreht wird, kann mehr oder weniger excentrisch, je nachdem die Schüttelbewegung mehr oder weniger intensiv geschehen soll, ein Metallstab von 70 cm Länge derart befestigt werden, dass derselbe beim Umdrehen der Scheibe in dem 19 cm langen, an einem Ende befindlichen Schlitze sich hin- und herbewegt. Etwa in der Mitte des Stabes wird derselbe durch einen Stützbock gestützt. Um nun die Schüttelversuche mit den Fermentglycogenlösungen ausführen zu können, sind an dem freien Ende des beschriebenen Metallstabes zwei Schraubenklemmen, zur Aufnahme der Gläser angebracht, in welche die zu schüttelnden Flüssigkeiten gefüllt werden können. Es ist auf diese Weise ein Kohlensäure-

versuch und daneben gleichzeitig ein Controlversuch ohne Kohlensäure ermöglicht. Daneben wurden zwei gleich eingerichtete Versuchsgläser im Ruhezustand hingestellt. Diese Versuche wurden sämmtlich bei Zimmertemperatur angestellt, weil begreiflicherweise im Brütofen diese Schüttelversuche nicht ausgeführt werden können. Jedoch wurde gewöhnlich durch starkes Heizen die Temperatur des Zimmers erheblich gesteigert. Zu diesen Schüttelversuchen wurden anfangs grössere Probirröhrchen, später aber durchweg röhrenförmige, am unteren geschlossenen Ende kugelförmig aufgeblasene Glasgefässe angewendet, von denen die zu den Kohlensäureversuchen benützten 108 ccm, die zu den ohne Kohlensäure angestellten Versuchen benützten 90 ccm destillirtes Wasser fassten. Für diese Versuche sind so grosse Gläser erforderlich, weil dieselben die für das Gelingen der Versuche genügend grosse Menge Kohlensäure zu fassen im Stande sein müssen. Ist nämlich die Kohlensäuremenge zu gering, so gelingt — wie bereits oben bemerkt — der Versuch nicht. Indem ich betreffs der Details und der speziellen Versuchsergebnisse auf die im speziellen Theile angeführten Beispiele verweise, soll hier nur als allgemeines Resultat dieser Schüttelversuche angegeben werden, dass die saccharifizirenden Fermente in den Drüsensecreten, sowie die aus den Geweben und Organen des thierischen Organismus dargestellten diastatischen Fermentlösungen weit energischer wirken, wenn ihre kleinsten Theile durch Schütteln mit der Glycogenlösung in fortwährender innigster Berührung sind, und dass dabei die Kohlensäure weniger hemmend auf die zuckerbildende Kraft der Fermente wirkt, als wenn die Flüssigkeit sich im Ruhezustand befindet, dass aber der hemmende Einfluss der Kohlensäure auf die Umsetzung der Glycogens auch beim Schütteln, ein adäquates Verhältniss derselben zu dem vorhandenen Ferment und Glycogen vorausgesetzt, regelmässig und deutlich hervortritt.

Bevor ich zum speziellen Theile dieses zweiten Abschnittes übergehe, will ich beiläufig einiger Versuche gedenken, welche das Verhalten von Diastase zu Glycogenlösungen betreffen, wobei es mir vor Allem darauf ankam, den Einfluss, welchen Säuren in schwachen Concentrationen, insbesondere auch die Kohlensäure auf die Umsetzung der Glycogens durch Diastase ausüben, zu eruiren. Analoge Versuche, welche das Verhalten der Kohlensäure bei der Umsetzung der Stärke durch Diastase betreffen, sind von Baswitz (Lit.-Verz. No. 7) angestellt worden. Derselbe hatte aus seinen ersten Versuchen schliessen zu können geglaubt, dass Kohlensäure die Verzuckerung scheinbar reiner käuflicher Stärke durch Diastase in jedem Falle begünstige. Zahlreiche weitere Versuche, mit ver-

schiedenen äusserlich gleichen Kartoffelstärkesorten des Handels angestellt, ergaben ihm jedoch, dass diese sich ganz verschieden gegen Diastase und Kohlensäure verhalten. Während die einen bei der Einwirkung der Diastase unter Abschluss von Kohlensäure nur Spuren von Zucker ergaben, ging bei anderen die Verzuckerung unter Einfluss der Diastase gleich gut vor sich, ob man Kohlensäure zutreten liess oder nicht; wieder andere zeigten ein zwischen diesen Extremen liegendes Verhalten. Ohne auf die für diese merkwürdigen Thatsachen von Baswitz angegebenen Erklärungsversuche einzugehen, will ich hier nur anführen, dass Soxhlet (citirt nach v. Lippmann, Lit.-Verz. No. 100, S. 177) sich dieses verschiedene Verhalten aus der wechselnden bald sauren, bald alkalischen Reaktion der verschiedenen Stärkearten erklärt. Meine Versuche ergaben, dass schwache Säuren [cf. Versuch 1], besonders auch die Kohlensäure, die Umsetzung von reinen Glycogenlösungen unter dem Einflusse von Diastase beschleunigen. Die von mir benützte Diastase hatte Herr Apotheker Jahns, Besitzer der hiesigen Universitätsapotheke, die Güte, nach der Methode von Dubrunfaut (Compt. rend. 66, pag. 274) darzustellen. Es wurde gepulvertes Malz mit kaltem Wasser extrahirt. Der filtrirte Auszug wurde mit Alkohol gefällt und bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet. Das Pulver entfaltete eine energisch diastatische Wirkung. Die Methode der Darstellung der Diastase von C. J. Lintner (Lit.-Verz. Nr. 99) ist mir erst nach Abschluss dieser Versuche bekannt geworden. Ich habe dieselbe nicht mehr verwerthet, weil dieses Ferment für unsere Zwecke keine weitere Bedeutung hat. Zur Illustrirung mag ein Versuchsprotokoll hier Platz finden.

Versuch 1.

Von der nach der Dubrunfaut'schen Methode dargestellten Diastase wurde ein Theil mit destillirtem Wasser übergossen. Nach 24 Stunden war nur ein kleiner Theil der Diastase gelöst. Es wurde filtrirt und zu je 5 ccm dieser schwach alkalisch reagirenden Diastaselösung, welche eine ganz schwach bräunliche Farbe zeigte, wurden in Glas 1, 2, 3 und 4 je 10 ccm einer 0,5 $^0/_0$igen Glycogenlösung hinzugesetzt, welche letztere eine neutrale Reaktion zeigte.

Dem Inhalte von Glas 1 wurde soviel Salzsäure von 1,124 spez. Gewicht zugesetzt, dass derselbe die Säure in einer Concentration von 0,2 pro mille enthielt, dem Inhalt von Glas 2 wurde Milchsäure zugesetzt, so dass er dieselbe in eine Concentration von 0,2 pro mille enthielt, der Inhalt von Glas 3 wurde mit Kohlensäure durchleitet, der Inhalt von Glas 4 aber ohne Zusatz von Säure, auch ohne Durchleitung von Kohlensäure, stehen gelassen. Ausserdem wurden 2 Contralgläser 5 und 6 unter

gleichen Bedingungen, wie die Gläser 1, 2, 3 und 4 aufgestellt. Glas 5 enthielt lediglich 10 ccm 0,5 $^0/_0$iger Glycogenlösung und 5 ccm destillirtes Wasser; Glas 6 enthielt dagegen nur 5 ccm Diastaselösung. Diese 6 Gläser waren im Wasserbade bei 46 ^{0} C. aufgestellt und wurde die Diastaselösung den Glycogenlösungen in Glas 1—4 erst zugesetzt, nachdem dem Inhalte von Glas 1 und 2 Salzsäure resp. Milchsäure zugesetzt und in den Inhalt von Glas 3 Kohlensäure geleitet worden war. Nach Zusatz der Diastaselösung zu der mit Kohlensäure durchleiteten Glycogenlösung in Glas 3 nimmt die Opalescenz derselben rasch ab. Nach 5 Minuten war die Flüssigkeit ganz wasserklar. Nach Verlauf von 15 Minuten, wo der Inhalt von Glas 1, 2 und 4 noch schwach opalescirte, wurde der Versuch abgebrochen. Die Bestimmung der durch Alkohol fällbaren Kohlenhydrate geschah nach der auf S. 13 angegebenen Methode. Von den sich dabei ergebenden Werthen musste das Gewicht des Alkoholniederschlages, welches in gleicher Weise von dem Inhalt des Glases 6 (Diastaselösung) bestimmt worden war, mit 0,406 abgezogen werden. Um die Grösse der Diastasewirkung ermessen zu können, wurde auch das in Glas 5 (reine Glycogenlösung) enthaltene Glycogen durch Zusatz einer genügenden Menge absoluten Alkohols vollkommen wieder ausgefällt und das Gewicht desselben ebenfalls nach der oben (S. 13) angegebenen Methode bestimmt.

Als das Resultat dieses Versuches ergibt sich auf Grund der folgenden tabellarischen Zusammenstellung Folgendes:

Die reine Glycogenlösung	(Glas 5)	enthielt	0,0422	gramm durch starken Alkohol fällbare Kohlenhydrate.
Die mit Diastase allein behand. Glycogenlösung	(Glas 4)	„	0,0330	
„ „ „ u. Salzsäure behand. Glycogenlösung	(Glas 1)	„	0,0236	
„ „ „ u. Milchsäure behand. Glycogenlös.	(Glas 2)	„	0,0192	
„ „ „ u. Kohlensäure beh. Glycogenlösung	(Glas 3)	„	0,0172	

Demnach waren von den 0,0422 Glycogen in andere durch Alkohol fällbare Kohlenhydrate umgesetzt:

1) durch die Diastase allein 0,0092,
2) durch die mit Salzsäure angesäuerte Diastaselösung 0,0186,
3) durch die mit Milchsäure angesäuerte Diastaselösung 0,0230,
4) durch mit Kohlensäure durchleitete Diastaselösung 0,0250.

Zweites Capitel.

Experimentelle Untersuchungen und deren Ergebnisse.

Die Aufgaben, welche diesem speziellen Theile des II. Abschnittes zufallen, bestehen darin, 1) den Einfluss zu erläutern, welchen verdünnte Säuren, insbesondere aber die Kohlensäure, sowie ferner die Schüttelbewegung im Vergleich zu der Ruhe auf die Wirkung der saccharifizirenden

Fermente, welche aus verschiedenen Theilen des Thierkörpers dargestellt wurden, ausüben. Es soll in diesem Capitel 2) der Einfluss geschildert werden, welchen die erwähnten Säuren und die Schüttelbewegung auf die Wirkung der Drüsensecrete, welche diastatisches Ferment enthalten, ausüben, und endlich 3) soll dieses Capitel uns kennen lehren, wie sich frischer Leberbrei gegenüber der Einwirkung der erwähnten Momente verhält.

Diese Aufgaben sollen auf der Grundlage von Versuchen, welche nach den im vorigen Capitel angegebenen Methoden angestellt wurden, zu lösen versucht werden. Ausserdem sollen einige Versuche, welche die diastatische Wirkung von Eiweisslösungen betreffen, mitgetheilt, der Einfluss der Kohlensäure auf dieselben geprüft und andere zur Klärung der uns interessirenden Aufgaben dienende Untersuchungen erörtert werden.

A. Versuche, welche den Einfluss der Kohlensäure und einiger verdünnter Säuren, sowie der Schüttelbewegung auf das Ptyalin illustriren:

Zu diesen Versuchen wurde

a. die menschliche Mundflüssigkeit

verwendet, welche in der üblichen Weise gesammelt, filtrirt und mit destillirtem Wasser verdünnt wurde.

Versuch 2.

Derselbe wurde bei Zimmertemperatur (15° C.) angestellt und zerfällt in 3 Abtheilungen: 2A, 2B und 2C.

2A) In 4 Reagensgläser (a—d) wurden je 10 ccm 2,0%iger Glycogenlösung — das Glycogen war auf der Apothekerwaage abgewogen — und 1 ccm mit destillirtem Wasser verdünnter Speichel (1:20), welcher neutral reagirte, eingefüllt. In ein 5. Glas (e) wurde kein Speichel, sondern nur 10 ccm 2%iger Glycogenlösung gefüllt. Glas a, b, d wurden zu Kohlensäureversuchen benutzt nach der oben (S. 14) sub 1 angegebenen Methode, in Glas c und e wird keine Kohlensäure gefüllt. — Glas a und b werden in den oben beschriebenen (cf. S. 17) Schüttelapparat gebracht. Als nach $1^1/_2$ Stunden keine Veränderung an dem Inhalte der Gläschen betreffs der Opalescenz sichtbar war, wurde noch 1 ccm des verdünnten Speichels zugesetzt und als auch nach einer weiteren halben Stunde sich keine Umsetzung des Glycogens durch den Nachlass der Opalescenz bemerkbar machte, wurden im Glas a—d noch weitere 5 ccm des verdünnten Speichels hinzugefügt. In Glas e wurden 5 ccm destillirten Wassers eingefüllt, so dass jedes der 5 Gläser 17 ccm Flüssigkeit enthielt. Nach

weiteren $^3/_4$ Std. zeigte der Inhalt von Glas c (Ruhe ohne Kohlensäure) eine erhebliche Abnahme der Opalescenz und nach weiteren 4 Stunden war dieselbe ganz verschwunden, der wasserklare Inhalt zeigte keine Jodjodkaliumreaktion mehr; während der Inhalt von a und b (Schütteln mit Kohlensäure, gleich dem Inhalte von d (Ruhe mit Kohlensäure) eben so stark opalescirte, wie der Inhalt von Gläschen e, welcher kein Ferment, sondern lediglich Glycogenlösung enthielt. — Dieser Versuch (2A) wurde jetzt abgebrochen und der Alkoholniederschlag des Inhalts von Gläschen a, c und d in der oben (cf. S. 13) angegebenen Weise bestimmt:

Derselbe wog von Gläschen c (Ruhe ohne Kohlensäure), in welchem kein Glycogen mehr nachweisbar war, 0,0488 g, dagegen von Gläschen a (Schütteln mit Kohlensäure) 0,1662 g und von Gläschen d (Ruhe mit Kohlensäure) 0,1664 g.

Aus Versuch 2A ergibt sich der evident hemmende Einfluss, welchen die Kohlensäure sowohl beim Ruhezustande der Flüssigkeit als bei Schüttelbewegung derselben auf die diastatische Wirkung der menschlichen Mundflüssigkeit hat. Die hemmende Wirkung der Kohlensäure war in diesem Falle bei Bewegung und bei Ruhe vollkommen gleich. Wir werden bald sehen, dass dies in anderen Fällen, wie bereits oben (S. 18) angegeben wurde, sich anders verhält. Die Differenzen treten dabei ceteris paribus um so stärker hervor, je intensiver die Bewegung ist, je kräftiger man den Schüttelapparat wirken lässt.

2B) Der Inhalt des Gläschens b von Versuch 2A, bestehend aus 10 ccm $2^0/_0$ iger Glycogenlösung + 7 ccm verdünnter Mundflüssigkeit (1 : 20), welcher, nachdem man ihn mit Kohlensäure imprägnirt hatte, während $6^3/_4$ Stunden im Schüttelapparat geschüttelt worden war, ohne in seinem Glycogengehalte in augenfälliger Weise etwas einzubüssen, wurde jetzt 1 Stunde lang behufs der Verdrängung der Kohlensäure in der oben (S. 16) geschilderten Weise mit atmosphärischer Luft durchleitet. Unmittelbar nachher sah man an dem Inhalte von Gläschen b, welches fortdauernd ruhig bei Zimmertemperatur stand, keine auffällige Veränderung, nach kurzer Zeit aber wurde ein allmähliges Verschwinden der Opalescenz bemerkbar. Nach 4 Stunden war die Flüssigkeit fast wasserklar. Von der wasserklaren Flüssigkeit wurde am nächsten Morgen der Alkoholniederschlag bestimmt. Das Gewicht desselben betrug 0,0378 g.

Dieser Theil des Versuches lehrt, dass nach der Entfernung der die diastatische Wirkung des in der Mundflüssigkeit enthaltenen Ptyalins hemmenden Kohlensäure dieses saccharifizirende Ferment seine Wirkung unbeeinträchtigt wieder entfalten kann.

2 C) Der Inhalt des Gläschens e (vergl. Versuch 2 A), welcher lediglich aus 10 ccm einer 2 %igen Glycogenlösung bestand, welcher nachträglich 7 ccm destillirten Wassers hinzugefügt wurden und welche wir bei Versuch 2 A als Controlflüssigkeit benutzten, wurde auf 30 ccm mittelst destillirten Wassers aufgefüllt.

Diese 30 ccm Flüssigkeit wurden in 3 gleiche Theile getheilt, von denen jeder 0,066 g Glycogen in 10 ccm destillirten Wassers enthielt. Zu jedem derselben, welcher in ein Probirgläschen (A, B und C) eingefüllt worden war, wurden 5 ccm verdünnten Speichels (1 : 10) hinzugefügt. Der Inhalt von Glas A wurde zu einem Kohlensäureversuche benutzt (cf. S. 14, sub 1), in das Gläschen B und C wurde keine Kohlensäure eingeleitet. Der Inhalt von Glas A (Kohlensäure) und Glas B (keine Kohlensäure) wurden im Schüttelapparate geschüttelt, Glas C blieb daneben ruhig stehen.

Dieser Versuch wurde schon nach wenigen Minuten abgebrochen. Als man nämlich sah, dass der Inhalt von Glas C nur noch schwach, wenngleich sehr deutlich opalescirte, wurde auch der Schüttelapparat gleichzeitig zum Stillstande gebracht. Es fiel nun sofort auf, dass der Inhalt von Glas B (Schütteln ohne Kohlensäure) vollkommen wasserklar war und keine Spur von Jodjodkaliumreaktion zeigte, während der Inhalt von Glas A (Schütteln mit Kohlensäure) eine unveränderte Opalescenz zeigte und mit der Jodjodkaliumlösung eine intensive Glycogenreaktion gab. Der Alkoholniederschlag des Inhalts dieser 3 Gläschen, welche nach der oben (S. 13) angegebenen Methode bestimmt wurde, wog

von Glas A (Kohlensäure, geschüttelt) 0,0440 g,
von Glas B (ohne Kohlensäure, geschüttelt) 0,018 g,
von Glas C (ohne Kohlensäure, Ruhe) 0,018 g.

Dieser Theil des Versuches bestätigt die hemmende Einwirkung der Kohlensäure auf das Ptyalin, welche sich trotz der relativ grossen Menge von diastatischem Ferment auch beim Schütteln sehr deutlich manifestirte. Wenngleich das Gewicht der Alkoholniederschläge von B (Schütteln ohne Kohlensäure) und C (Ruhe ohne Kohlensäure) keine Differenz zeigte, war der günstige Einfluss des Schüttelns auf die Umsetzung des Glycogens doch zweifellos daraus ersichtlich, dass die Opalescenz in der geschüttelten Flüssigkeit nicht mehr nachweisbar war, während die in Ruhe befindliche Flüssigkeit noch opalescirte. Es befand sich in derselben also zweifellos neben Achroodextrin und Zucker noch Glycogen, während in der letzteren Flüssigkeit das Glycogen fehlte und neben dem nicht fällbaren Zucker als einziges in wässerigem Weingeiste fällbares Kohlenhydrat nur Achroodextrin vorhanden war.

Versuch 3. (Brütofen, 37° C.)

Zu je 5 ccm einer 5 %igen Glycogenlösung werden in 2 Reagensgläschen (a und b) je 2,5 ccm filtrirter unverdünnter Mundflüssigkeit zugesetzt. Gläschen b wurde zu einem Kohlensäureversuche (cf. S. 14, sub 1) benützt. Nach 1/2 Stunde opalescirte der Inhalt von Gläschen a (keine Kohlensäure) nur noch ganz gering, nach weiteren 5 Minuten war derselbe ganz wasserklar und gab keine Jodjodkaliumreaktion, während der Inhalt von Gläschen b (mit Kohlensäure) noch schwach opalescirte und schwache Jodjodkaliumreaktion gab.

Der Alkoholniederschlag des Inhaltes von Gläschen a und b wurde in bekannter Weise bestimmt. Derselbe wog von Gläschen a (keine Kohlensäure) 0,1698 g, von Gläschen b (Kohlensäure) 0,2008 g. In diesen Gewichten ist der Niederschlag inbegriffen, welchen die Mundflüssigkeit bei Alkoholzusatz gibt. Da aber in beiden Gläsern gleich viel Mundflüssigkeit enthalten war, war diese Fehlerquelle, wie auch bei den vorhergehenden Versuchen eine gleich grosse. Es wurde daher darauf keine weitere Rücksicht genommen, wenngleich das Gewicht dieses Niederschlages bei der relativ grossen Menge der in diesem Versuche benützten Mundflüssigkeit weit bedeutender ausfällt, als in dem vorigen Versuche, wo nur mit verdünnter Mundflüssigkeit gearbeitet wurde. Das zuckerhaltige weingeistige Filtrat, welches von dem Inhalt von Glas a und b gewonnen wurde, benützten wir, um den Zuckergehalt desselben mittelst Titrirens mit Fehling'scher Lösung zu bestimmen. Der Alkohol wurde durch Erwärmen im Wasserbade verjagt und nachher wurden beide Filtrate auf 60 ccm mit destillirtem Wasser aufgefüllt.

Von dem Filtrate des Inhaltes von Gläschen a (keine Kohlensäure) wurden 30,0 ccm, dagegen von dem Filtrate des Inhaltes von Gläschen b (Kohlensäure) wurden nur 21,4 ccm Fehling'scher Lösung reduzirt.

Dieser Versuch lehrt wieder den die Wirkung des Ptyalins hemmenden Einfluss der Kohlensäure. Erschien derselbe auch relativ gering, wenn man lediglich am Ende des Versuches die Stärke der Opalescenz und der Jodjodaliumkreaktion des Inhaltes von Gläschen a und b mit einander verglich, so trat die wirkliche Bedeutung dieser durch die Kohlensäure bewirkten Hemmung bei Bestimmung des Alkoholniederschlages durch Wägung und insbesondere auch durch Titrirung mit Fehling'scher Lösung hervor, in dem aus letzterer sich ergab, dass bei dem Kohlensäureversuch die Menge des gebildeten Zuckers um 1/3 kleiner war, als bei dem Versuche, wo die diastatische Wirkung des Ptyalins durch Kohlensäure nicht gehemmt worden war.

Versuch 4. (Zimmertemperatur von ca. 15° C.)

In 4 Gläser (a—d) wurden je 10 ccm 0,5%iger (das Glycogen war auf der Analysenwage abgewogen) Glycogenlösung + 0,5 filtrirter und verdünnter (1 : 20) menschlicher Mundflüssigkeit eingefüllt. Glas a und c wurden nicht mit Kohlensäure gefüllt, Glas b und d wurden dagegen nach der oben (S. 15, sub 2) angegebenen Methode mit Kohlensäure gefüllt. Erst nachdem die Durchleitung der Gläser b und d mit Kohlensäure aus dem Kipp'schen Apparate bewirkt worden war, wurde die Glycogenlösung eingefüllt. Dann wurde durch die in beiden Reagensgläsern enthaltenen 10 ccm Glycogenlösung je 1/2 Liter Kohlensäure aus dem Gasometer geleitet. Hierauf erst wurde die angegebene Menge verdünnter Mundflüssigkeit zugesetzt, das Ganze nochmals mit 1/2 Liter Kohlensäure durchleitet und die Gläser b und d verschlossen. Der Inhalt von Glas a und b blieb als Controlflüssigkeit ruhig stehen; der von c und d wurde im Schüttelapparate geschüttelt. Nach 1 Stunde wurde der Versuch abgebrochen, und der Alkoholniederschlag in bekannter Weise dargestellt und gewogen. Es ergaben sich folgende Werthe:

Glas a	Ruhe	ohne Kohlensäure	0,0230
„ b		mit Kohlensäure	0,0438
„ c	Schütteln	ohne Kohlensäure	0,0170
„ d		mit Kohlensäure	0,0420.

Dieser Versuch, bei welchem unter natürlich sonst absolut gleichen Verhältnissen, insbesondere auch mit ganz gleichen Mengen von Kohlensäure operirt wurde, ergibt 1) den hemmenden Einfluss der Kohlensäure auf die Ptyalinwirkung. Derselbe ist etwas grösser bei der Ruhe als bei der Bewegung, sowie 2) den begünstigenden Einfluss, welchen die atmosphärische Luft auf die Wirkung des Ptyalins ausübt, und welcher bei der Schüttelbewegung noch mehr hervortritt, als bei dem Ruhezustande der Flüssigkeiten.

O. Nasse (Lit.-Verzeichn. No. 115, S. 473) hat angegeben, dass die Umsetzung von Glycogen durch die Thätigkeit von Ptyalin in menschlicher Saliva mixta auch durch Kohlensäure und zwar nur in geringem Grade beschleunigt werde. Die eben mitgetheilten und zahlreiche andere von uns angestellte Versuche stehen mit dem von diesem Forscher gefundenen Resultate in Widerspruch, ebenso die Versuche von J. N. Langley und F. Evers (Lit.-Verz. No. 94), welche fanden, dass im Wesentlichen das Ptyalin bei genau neutraler Reaktion das Maximum seiner Wirkung zeigt. — Bekannt ist, dass die Säure des Magensaftes einen hemmenden Einfluss auf die Speichelwirkung ausübt (vergl.

Maly — Lit.-Verz. No. 103, S. 33). Betreffs der Wirkung von Salzsäure und Milchsäure auf Ptyalin vergl. d. folg. Versuch 5.

Ferner wurden

b) **Versuche mit dem saccharifizirenden Fermente** angestellt, welches aus der **Mundflüssigkeit** bereitet wurde.

Das diastatische Ferment wurde aus der menschlichen Mundflüssigkeit in zweifacher Weise dargestellt: 1) wurde frische Mundflüssigkeit bei 37 ° C. in einer Glasschale getrocknet, die eingetrocknete Masse wurde mit Glycerin übergossen, täglich wurde öfter umgerührt, nach mehreren Tagen wurde filtrirt, 2) wurde frische Mundflüssigkeit mit 90 %igem Weingeist gefällt. Der entstehende Niederschlag filtrirt, getrocknet, in Glycerin gelöst. Auf beide Arten erhielt man eine relativ gut diastatisch wirkende Ferment-Glycerinlösung, welche selbstredend aber hinter der Wirkung der Mundflüssigkeit selber weit zurückstand. — 2 Versuche mögen von vielen in dieser Richtung angestellten hier Platz finden.

Versuch 5. (Zimmertemperatur ca. 15 ° C.)

In 4 Reagensgläser (1, 2, 3 und 4) wurden je 10 ccm einer 0,5 %igen Glycogenlösung und 0,5 Ccm Speichelfermentlösung (nach der sub 2 erwähnten Modifikation dargestellt) eingefüllt. Zu dem Inhalte von Glas 1 wurde Nichts weiter zugesetzt; der Inhalt von Glas 2 wurde zu einem Kohlensäureversuche benutzt, welcher nach der oben (S. 15) sub. 3 angegebenen Methode eingerichtet wurde. Zu dem erwähnten Inhalte wurde in Glas 3 soviel Milchsäure zugesetzt, dass er dieselbe in einer Concentration von 0,2 pro mille enthielt, zu Glas 4 dagegen soviel Salzsäure von einem spezifischen Gewichte von 1,124, dass derselbe diese Säure in einer Concentration von 0,2 pro mille enthielt. Nach 4¾ Stunden wurde der Versuch abgebrochen und der Alkoholniederschlag dargestellt und derselbe durch Wägung in der bekannten Weise bestimmt. Der Niederschlag von

Glas 1 (Ferment + Glycogen) wog 0,0300 g,
Glas 2 (Ebenso + Kohlensäure) wog 0,0430 g,
Glas 3 (Ebenso + Milchsäure) wog 0,0398 g,
Glas 4 (Ebenso + Salzsäure) wog 0,0410 g.

Dieser Versuch lehrt 1. die hemmende Wirkung der Kohlensäure auf das aus der Mundflüssigkeit dargestellte diastatische Ferment sowie 2. die hemmende Wirkung auch sehr schwach concentrirter Mineral- (Salzsäure [0,2 pro mille]) und organischer Säuren (Milchsäure [0,2 pro mille]), welche indessen hinter der hemmenden Wirkung der Kohlensäure etwas zurücksteht.

Versuch 6. (Zimmertemperatur ca. 15° C.)

In 2 Reagensgläschen (1 und 2) wurden je 10 ccm einer 0,5 °/₀ igen Glycogenlösung und je 0,5 ccm Speichelglycerinextract (nach der sub 1 der eben erwähnten Methoden dargestellt) gefüllt. In Glas 2 wurde Kohlensäure nach der oben (S. 14) sub 1 geschilderten Weise eingeleitet. Nach 1/2 Stunde war die Flüssigkeit in Gläschen 1 wasserklar, gab keine Jodjodkaliumreaktion, reduzirte Fehling'sche Lösung stark, während der Inhalt von Gläschen 2 (Kohlensäureversuch) noch deutlich und fast so stark opalescirte, wie eine 0,5 °/₀ ige nicht unter dem Einflusse eines diastatischen Fermentes stehende Glycogenlösung. Von dem Inhalte von Gläschen 2 wurde die eine Hälfte weiter unter dem Einflusse der Kohlensäure gelassen, die andere Hälfte wurde 3/4 Stunden in der oben (S. 16) angegebenen Weise mit atmosphärischer Luft durchleitet. Nach Verlauf von vier Stunden war die letztere glycogenfrei, in dem Verhalten der ersteren hatte sich betreffs des Glycogengehaltes kaum etwas geändert.

Endlich wurde

c) mit **diastatischem Fermente** experimentirt, welches aus den **Speicheldrüsen verschiedener Thiere** bereitet worden war.

Das diastatische Ferment, welches wir nach der von v. Wittich angegebenen Methode aus den Speicheldrüsen (Gl. submaxillaris) des Rindes, des Kaninchens und des Hundes (vergleiche hierzu dieses Capitel sub E, Versuch 21, wo gelegentlich der Besprechung des aus der Milz des Hundes präparirten diastatischen Fermentes auch über das diastatische Ferment in per Gl. submaxillaris des Hundes sich eine Bemerkung findet) darstellten, entfaltete eine relativ sehr geringe Wirkung. Die nach der Methode von Astaschewsky (Lit.-V. No. 4) aus Speicheldrüsen dargestellten diastatischen Fermentlösungen, von denen er angibt, dass sie — zumal die Submaxillarisauszüge — ebenso stark wirken wie die entsprechenden Speichelarten, lieferten mir keine besseren Resultate. Astaschewsky's Methode besteht darin, dass er die fein zerkleinerten Speicheldrüsen (von der Ratte, Kaninchen, Katzen, Hunden und Schafen) mit dem 10fachen Volumen von destillirtem Wasser aufgoss, und dass filtrirt wurde, nachdem der Aufguss 48 Stunden auf Eis gestanden hatte. Nicht nur verschiedene Thierspezies, sondern auch verschiedene Thierindividuen derselben Art dürften sich in dieser Beziehung verschieden verhalten. Nur so erklären sich die abweichenden Angaben von Astaschewsky und von v. Wittich. Letzterer (Lit.-Verz. No. 167 pg. 341) fand auch in der Submaxillaris des Kaninchens ein sehr wirksames Ferment. Uebrigens zeigte sich auch bei meinem nur schwach diastatisch wirkenden Speicheldrüsenferment sehr deutlich, dass seine Wirksamkeit durch die Kohlensäure entsprechend gehindert wurde, wie nachfolgender Versuch lehrt:

Versuch 7. (Wasserbad. 35° C.)

Zu je 10 ccm einer 0,5 %igen Glycogenlösung werden je 0,1 ccm Submaxillarisglycerinextract (aus der Glandula submaxillaris des Rindes nach der v. Wittich'schen Methode dargestellt) in zwei Reagensgläschen (a und b) zugesetzt. Der Inhalt von Gläschen b wurde mit Kohlensäure durchleitet (vergl. oben S. 15 sub 3). Nach reichlich 2½ stündiger Dauer des Versuches wurde, da sich keine Veränderung an der Glycogenlösung zeigte, nochmals dem Inhalt von a und b je 0,1 ccm von demselben Submaxillarisglycerinextract hinzugefügt. Nach 6 stündiger Dauer des Versuches wurde von dem Inhalte von Gläschen a und b in bekannter Weise (vergleiche oben S. 13) der Alkoholniederschlag dargestellt und durch Wägung bestimmt. Als Resultat ergab sich beim Inhalt von Gläschen a (keine Kohlensäure) = 0,0302, beim Inhalt von Gläschen b (mit Kohlensäure) = 0,0504. Da nun 1 ccm dieses Submaxillarglycerinextractes, wie festgestellt worden war, selbst 0,0468 in Alkohol fällbare Substanz enthielt, so mussten bei den angegebenen Werthen für die Alkoholniederschläge des Inhaltes der Gläschen a und b, welche je 0,2 dieses Glycerinextractes enthielten, 0,00936 in Abzug gebracht werden. Es ergab sich als Gewicht der in wässrigem Weingeiste fällbaren Kohlenhydrate bei 100° getrocknet in Gläschen a: 0,02084, in Gläschen b: 0,04104 g.

B. Versuche, welche den Einfluss der Kohlensäure und einiger verdünnter Säuren sowie der Schüttelbewegung auf das diastatische Ferment des Pankreas erläutern.

Die Versuche wurden mit dem aus dem Pankreas von Rindern oder Hunden, theils nach der von. v. Wittich angegebenen Methode (Lit.-Verz. No. 166 und 167 S. 193 resp. 339) theils nach einer Modifikation derselben dargestellt. Diese Modifikation der von v. Wittich'schen Methode, welche, wie bereits früher angegeben wurde, von uns auch zur Darstellung von diastatisch wirkenden Fermentglycerinextracten aus anderen Geweben und Organen sowie aus Mundflüssigkeit gelegentlich benutzt wurde, bestand darin, dass das sorgsamst von Fett befreite frische Pankreas fein zerrieben und bei ca. 30° C. getrocknet wurde. Das trockene Pankreasgewebe wurde mit Glycerin übergossen, durch ein Drahtnetz colirt und dann filtrirt. Das Filtrat, welches reichlichen Eiweissgehalt zeigte, wurde mit 96 %igen Weingeist gefällt. Der entstehende Niederschlag wurde auf dem Filter gesammelt und mit Glycerin auf's Neue aufgenommen. Diese Lösung trübte sich beim Kochen mit durch Essigsäure stark angesäuerter concentrirter Glaubersalzlösung, ohne dass

eine flockige Ausscheidung eintrat. Diese Fermentglycerinlösungen entfalteten eine kräftige diastatische Wirkung.

Aus einer grösseren Reihe von Versuchen mögen die nachfolgenden hier Platz finden.

Versuch 8 (in Brütofen bei 37° C.).

In ein Reagensgläschen A wurden 5 ccm einer 0,5 % igen Glycogenlösung + 0,2 ccm des Pankreasglycerinextracts vom Rinde eingefüllt; in ein anderes Reagensgläschen B wurde das Dreifache der in Gläschen A enthaltenen Flüssigkeit gefüllt: nämlich 15 ccm 0,5 % iger Glycogenlösung + 0,6 Ccm desselben Pankreasglycerinextractes. Gläschen B wurde nach der oben (S. 15) sub 3 angegebenen Methode zu einem Kohlensäureversuche benutzt. Nach Verlauf von 2 Stunden war der Inhalt von Gläschen A wasserklar, vollkommen glycogenfrei, während der Inhalt von Gläschen B an seinem Glycogengehalt anscheinend gar nichts eingebüsst hatte.

Von dem Inhalt von Gläschen B wurden jetzt 5 ccm entnommen. Aus denselben wurde bei Zimmertemperatur nach der oben (S. 16) angegebenen Weise die Kohlensäure durch Luftdurchleitung verdrängt. Unmittelbar nachher zeigten diese 5 ccm keine Veränderung, aber nach einer weiteren Stunde war eine deutliche Abnahme der Opalescenz und der Jodjodkaliumreaktion bemerkbar und nach weiteren 2 Stunden war die letztere gar nicht mehr nachweisbar und die Opalescenz war sehr schwach. Die übrigen 10 ccm in dem Gläschen B, welche, und zwar mit Kohlensäure imprägnirt, gleichfalls bei Zimmertemperatur neben den ersterwähnten 5 ccm stehen gelassen worden waren, erschienen auch nach weiteren 8 Stunden in ihrem Glycogengehalte noch fast unverändert. Sie wurden jetzt ebenfalls eine Stunde lang mit Luft in bekannter Weise durchleitet. Auch hier trat einige Zeit nachher ein Nachlass des Glycogengehalts ein und nach 8 Stunden war die Flüssigkeit glycogenfrei.

Abgesehen von dem die Wirkung des diastatischen Fermentes des Pankreas aufs Intensivste störenden Einflusse der Kohlensäure lehrt dieser Versuch, dass diese Hemmung durch Entfernung der Kohlensäure wesentlich abgekürzt werden kann, wofern die Kohlensäure nicht durch ihre zu intensive Einwirkung die Fermentwirkung durch Tödtung des Fermentes dauernd aufgehoben hat. Dass letzteres möglich ist, lehrt der folgende Parallelversuch, bei welchem die Kohlensäuremenge, welche nach der oben (S. 14) sub 1 angegebenen Methode eingeleitet worden war und auf das Ferment gewirkt hatte, eine besonders grosse war.

Versuch 9. (Zimmertemperatur ca. 15° C.)

In 2 Reagensgläschen (a und b) wurden je 5 ccm einer 0,5 $^{0}/_{0}$igen Glygogenlösung + 0,5 ccm Pankreasfermentlösung vom Rinde, welche nach der erwähnten Modifikation der v. Wittich'schen Methode dargestellt worden war, eingefüllt. Der Inhalt von Gläschen b wurde nach der oben (S. 14) sub 1 geschilderten Methode mit Kohlensäure und zwar besonders lange und kräftig durchleitet.

Der Inhalt des Gläschens a (ohne Kohlensäure) wurde, als er nach Verlauf von 3 Stunden controlirt wurde, wasserklar und vollkommen glycogenfrei gefunden, während der Inhalt von Gläschen b (Kohlensäure) noch so stark opalescirte wie Glycogenlösung derselben Concentration, welche nicht unter dem Einfluss von diastatischem Fermente stand. Der Inhalt von Gläschen b erschien auch nach weiteren 24 und 48 Stunden unverändert.

Es wurde nun, um die Kohlensäure aus dem Inhalte von Gläschen b zu eliminiren, derselbe in der oben (S. 16) angegebenen Weise mit atmosphärischer Luft längere Zeit durchleitet. Indessen auch darnach änderte sich an dem Glycogengehalt der Flüssigkeit nichts. Als nun aber auf's Neue 0,5 ccm desselben Pankreasglycerinextractes zu dem Inhalt des Gläschens b hinzugesetzt wurden, war nach 3 Stunden das Glycogen umgewandelt und die Lösung vollkommen wasserklar.

Dieser Versuch lehrt, dass durch relativ zu grosse Mengen von Kohlensäure auch das diastatische Ferment des Pankreas definitiv unwirksam gemacht werden kann.

Versuch 10. (Zimmertemperatur 15° C.)

In vier röhrenförmige und am unteren geschlossenen Ende kuglig aufgeblasene Glasgefässe (Aa, Ab, Ba und Bb) — cf. oben S. 18 — wurden je 10 Ccm einer 5 $^{0}/_{0}$igen Glycogenlösung + 1 ccm von wasserklarem Pankreasglycerinextract eingefüllt. Der Inhalt von Glas Ba und Bb wurde überdies in der oben (S. 14) sub 1 erörterten Weise mit Kohlensäure imprägnirt; der Inhalt der Gläser Aa und Ab wurde nicht mit Kohlensäure durchleitet. Die Gläser Aa (keine Kohlensäure) und Ba (Kohlensäure) wurden ruhig hingestellt; die Gläser Ab (keine Kohlensäure) und Bb (Kohlensäure) wurden im Schüttelapparat (cf. oben S. 17) geschüttelt. Die Versuchsdauer betrug reichlich 7 Stunden, während welcher Zeit successive in sämmtlichen vier Gläsern — und zwar in den Kohlensäure enthaltenden Gläsern unter erneuter Einleitung dieses Gases die Menge des Pankreasglycerinextractes auf je 7 ccm erhöht wurde. Es wurden nämlich nach reichlich 3 Stunden je 1 ccm,

nach weiteren 2 Stunden je 2 ccm und nach weiteren $1^1/_2$ Stunden je 3 ccm des erwähnten Pankreasglycerinextractes hinzugefügt.

Als nun nach reichlich siebenstündiger Dauer des Versuches der Inhalt der einzelnen Gläser geprüft wurde, erschien nur der von Ab (Schütteln ohne Kohlensäure) wasserklar und gab keine Jodjodkaliumreaktion; ihm zunächst stand Aa (Ruhe ohne Kohlensäure). Die leicht opalescirende Flüssigkeit gab eine Spur von Jodjodkaliumreaktion. Dagegen zeigte der Inhalt der mit Kohlensäure imprägnirten Gläser (Ba und und Bb) eine viel stärkere Opalescenz und gab eine deutliche Jodjodkaliumreaktion, insbesondere der Inhalt von Ba (Ruhe mit Kohlensäure). Der Alkoholniederschlag des Inhalts sämmtlicher vier Gläser wurde nach der oben (S. 13) angegebenen Methode bestimmt und ergab in aufsteigender Reihe folgende Werthe:

Aa (Schütteln ohne Kohlensäure) = 0,1738 g,
Ab (Ruhe ohne Kohlensäure) = 0,1956 g,
Bb (Schütteln mit Kohlensäure) = 0,2306 g,
Ba (Ruhe mit Kohlensäure) = 0,3204 g.

Während dieser Versuch, wie die beiden vorhergehenden, den hemmenden (in Versuch 9 den sogar vernichtenden) Einfluss der Kohlensäure auf die diastatische Wirkung des Pancreasglycerinextractes beweist, lehrt Versuch 10 gleichzeitig, dass das Schütteln des Pancreasglycerinextractes mit Glycogenlösung die Umsetzung der letzteren beschleunigt, und dass die hemmende Einwirkung der Kohlensäure beim Schütteln eine geringere ist als in der Ruhe, wenngleich dieselbe auch beim Schütteln, wie sich aus der Intensität der Opalescenz sowie der Jodjodkaliumreaktion und insbesondere auch aus dem Gewichte des Alkoholniederschlages ergibt eine sehr augenfällige und bemerkenswerthe ist.

Versuch 11. (Brütofen 35° C.)

Das zu diesem Versuche benutzte Ferment entstammt dem Pankreas des Rindes, welches zum zweiten Male mit Glycerin extrahirt wurde. Das gelbe klare Filtrat wurde mit absolutem Alkohol gefällt, der weisse, ziemlich beträchtliche Niederschlag wurde abfiltrirt, in Glycerin aufgenommen und nochmals filtrirt. Dieses wasserklare, ziemlich schnell auch bei Zimmertemperatur (18,5—22,5° C.) auf eine 0,5 %ige Glycogenlösung saccharifizirend wirkende Glycerinextract, gab mit Glaubersalz und Essigsäure reichlich, mit Ferrocyankalium und Essigsäure eine anscheinend weniger reichliche Eiweissausscheidung. — Die durch Alkohol absol. fäll-

bare Substanz betrug in 1 ccm dieser Fermentlösung, welche mit 10 ccm Wasser verdünnt worden war, 0,0158 g.

In Gläschen 1, 2, 3, 4 und 5 wurden je 10 ccm 0,5 %iger Glycogenlösung eingefüllt, dazu kam in Gläschen 1—4 0,1 ccm des erwähnten Pankreasglycerinextractes, in Gläschen 5 dagegen 0,1 Glycerinum purissimum. Der Inhalt von Gläschen 2 wurde mit Kohlensäure durchleitet (vergl. oben S. 15 sub 3). Dem Inhalte von Gläschen 3 wurde soviel Milchsäure zugesetzt, dass er dieselbe in einer Concentration von 0,2 pro mille enthielt, dem Inhalte von Gläschen 4 dagegen so viel Salzsäure von einem spezifischen Gewichte von 1,124, dass er dieselbe gleichfalls in einer Concentration von 0,2 pro mille enthielt. Gläschen 1 enthielt nur Glycogen und Ferment. An dem Inhalte desselben waren nach $2^1/_2$-stündiger Dauer des Versuches, wo derselbe abgebrochen wurde, nur Spuren von Opalescenz und Jodjodkaliumreaktion sichtbar. Es wurde nun der Alkoholniederschlag des Inhaltes sämmtlicher Gläschen (cf. S. 13) dargestellt und gewogen, wobei zu bemerken ist, dass der Niederschlag in dem Inhalt von Gläschen 2 (Kohlensäure) und 3 (Salzsäure) auch nach 12 stündigen Stehen sich nicht absetzte, was aber nach Zusatz einer Spur von Kochsalz prompt erfolgte. Der Alkoholniederschlag wog:

von dem Inhalte des Gläschens 1 (Glycogen + Ferment) = 0,0202 g,

von dem Inhalte von Gläschen 2 (Glycogen + Ferment + Kohlensäure) = 0,0448 g,

von dem Inhalte von Gläschen 3 (Glycogen + Ferment + Salzsäure) = 0,0438 g,

von dem Inhalte von Gläschen 4 (Glycogen + Ferment + Milchsäure) = 0,0430 g,

von dem Inhalte von Gläschen 5 (Glycogen + Glycerin. purissimum) = 0,0420 g.

Da zu diesem Versuche 0,1 Ccm Pankreasglycerinextract verwendet worden war, welches — wie angegeben — in 1 ccm 0,0158 durch Alkohol fällbare Substanz enthielt, so sind von dem Gewicht der Alkoholniederschläge 1—4 je 0,00158, das Gewicht des Alkoholniederschlages von 0,1 Ccm Fermentglycerinextract, abzuziehen. Es ergaben sich daher folgende Werthe:

für Gläschen 1 (Glycogen + Ferment) = 0,01862 g,

für Gläschen 2 (Glycogen + Ferment + Kohlensäure) = 0,04322 g,

für Gläschen 3 (Glycogen + Ferment + Salzsäure) = 0,04222 g,

für Gläschen 4 (Glycogen + Ferment + Milchsäure) = 0,04140 g.

Von dem Alkoholniederschlage des Gläschens 5 ist Nichts abzuziehen, da der Glycogenlösung hier kein Pankreasglycerinextract, sondern lediglich 0,1 ccm Glycerinum purissimum zugesetzt war. Dieser Versuch be-

weist zunächst die ausserordentlich starke Hemmung, welche die diastatische Wirkung, des Pankreasglycerinextractes durch die Kohlensäure erfährt. Dieselbe war hier ebenso wie bei der aus der menschlichen Mundflüssigkeit dargestellten diastatischen Fermentlösung (vergl. oben Vers. 4, S. 25) eine Spur intensiver, als die durch die gleichzeitig in Anwendung gezogenen Verdünnungen der Milchsäure (0,2 pro mille) und der Salzsäure (0,2 pro mille) bedingte Hemmung. Dass in der lediglich unter dem Einflusse von 0,1 Ccm Glycerinum purissimum (Gläschen 5) stehenden Glycogenlösung ein Trockengewicht des Alcoholniederschlages sich ergab, welches etwas niedriger war als das der Alcoholniederschläge des Inhalts von Gläschen 2 und 3, nachdem das Gewicht der Trockensubstanz des in letzteren enthaltenen 0,1 Ccm Pankreasglycerinextract in Abzug gebracht worden war, erklärt sich meines Erachtens in sehr einfacher Weise, auch ohne dass man auf die geringe diastatische Wirkung des Glycerin (hier von 0,1 Ccm Glycerin) zurückgreift, denn die hier in Frage kommenden Differenzen waren so kleine, dass man sie wohl, ohne Anstand zu nehmen, in den Kreis der unvermeidlichen Beobachtungsfehler aufnehmen darf, indem der Alkoholniederschlag von Gläschen 2 nur um 0,00122 g und der Alkoholniederschlag von Gläschen 3 nur um 0,00022 g schwerer, als der von Gläschen 5 war.

Versuch 12. (Brütofen 37° C.)

0,3 g Glycogen, auf der Analysenwaage abgewogen, wurde — um bei der langen Dauer des Versuches Zersetzungsvorgänge hintanzuhalten — in 60 ccm 0,5%iger die Wirkung ungeformter Fermente erfahrungsgemäss nicht hindernder Carbollösung gelöst, und dazu wurden zunächst 0,5 ccm, nach einigen Stunden aber noch weitere 0,2 ccm Pankreasglycerinextract vom Rinde hinzugefügt. Als diese Mischung vollkommen glycogenfrei war, d. h. keine Jodjodkaliumreaktion mehr gab und nicht mehr opalescirend erschien, wurde von 10 ccm der Alcoholniederschlag bestimmt. Derselbe betrug bei ca. 100° C. getrocknet 0,0117 g. Nach Verlauf von 24 Stunden wurde dies bei weiteren 10 ccm der Flüssigkeit wiederholt. Der Alkoholniederschlag wog jetzt 0,0089 g, hatte also um 0,0028 g abgenommen. Nach weiteren 24 Stunden wurde bei weiteren 10 ccm der Flüssigkeit das Gewicht des Alkoholniederschlags in gleicher Weise bestimmt. Derselbe wog 0,0073 g. Nach weiteren 24 Stunden wurde bei weiteren 10 ccm der Flüssigkeit das Gewicht des Alkoholniederschlags in gleicher Weise bestimmt. Dasselbe betrug eben so viel wie 24 Stunden vorher. Als nach 24 Stunden, also nach 5 Tagen, wieder 10 ccm der Flüssigkeit in derselben Weise untersucht wurden, ergab sich, dass der Alkoholniederschlag bei 100° C. getrocknet noch 0,0057 g

wog. Der Versuch wurde nun abgebrochen. Natürlich ist bei der Gewichtsangabe des Alkoholniederschlags stets der Antheil in Abzug gebracht worden, welchen die durch Alkohol aus dem Pankreasglycerinextract selbst fällbare Substanz an dem Gewichte hatte. Die Lösung blieb während des Versuchs frei von Pilzentwickelung und Fäulniss, sie erschien bis zum Abbruch desselben vollkommen klar und durchsichtig.

Dieser Versuch lehrt zur Evidenz, dass es recht lange Zeit dauert, bevor selbst unter dem Einflusse einer kräftig diastatisch wirkenden Fermentlösung, wie unseres Pankreasglycerinextractes, sämmtliche in starkem Alcohol fällbaren Kohlenhydrate umgesetzt und in Zuckerarten umgewandelt sind, welche in solchem Alcohol löslich sind.

Versuch 13. (Zimmertemperatur 20° C.)

Zu je 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung wurden in Glas A und B je 0,1 Ccm Pankreasglycerinextract hinzugefügt. Der Inhalt von Glas A war dem Einfluss des Lichtes vollkommen entzogen, der Inhalt von Glas B war dem Lichte ausgesetzt. Nach Verlauf von 1 Stunde 35 Min. wurde der Versuch abgebrochen, und der Alkoholniederschlag des Inhalts von A und B bestimmt. Derselbe wog, abzüglich der in dem zur Verwendung gelangten Pankreasglycerinextract enthaltenen durch Alkohol fällbaren Substanz, bei ca. 100° C. getrocknet, von Glas A 0,0354 g, von Glas B dagegen 0,0318 g. Ein wesentlicher Einfluss kann der Einwirkung des Lichtes demnach nicht zugeschrieben werden.

C. Versuche, welche den Einfluss der Schüttelbewegung, sowie der Kohlensäure und der Milchsäure auf das aus der Substanz quergestreifter Muskeln bereitete diastatische Ferment erläutern.

Eine Reihe von qualitativen Versuchen wurde mit einem Muskelglycerinextracte angestellt, welches aus Stücken des M. psoas und der Muskulatur des Oberschenkels eines Kaninchens hergestellt worden war. Die Muskeln wurden mit Glaspulver fein zerrieben und mit Alcohol absolutus digerirt. Derselbe wurde nach 24 Stunden abgegossen; die Substanz an der Luft getrocknet, dann mit Glycerin übergossen, mit demselben verrieben und zwei Tage lang digerirt, colirt und die Colatur filtrirt. — Das Filtrat war hellgelb und entfaltete eine nur mässige diastatische Wirkung. Mit einer ausführlichen Aufzählung der Versuche, welche in der eben angegebenen Richtung von uns angestellt wurden, soll selbst-

verständlich der Leser nicht ermüdet werden. Als allgemeines Resultat derselben soll hier nur angegeben werden, dass, während Milchsäure in Verdünnungen von 1 : 100 bis 1 : 1000 einen mehr oder weniger hemmenden Einfluss auf die diastatische Wirkung dieses Muskelglycerinextractes ausübte, ein solcher bei Verdünnungen der Milchsäure von 1 : 5000 nicht mehr ersichtlich war. J. Munk (Lit.-Verz. No. 114, S. 271) hat übrigens auch angegeben, dass das diastatische Muskelferment (von Pferd und Hund) ebenso wie nach J. Müller's und meinen Untersuchungen das diastatische Ferment der Leber besonders gegen Säuren sehr empfindlich ist (cf. dieses Capitel, sub H a). Die Versuche mit Kohlensäure ergaben gleichfalls einen exquisit hemmenden Einfluss derselben betreffs der Einwirkung des diastatisch wirkenden Muskelglycerinextractes auf Glycogen. Während Glycogenlösungen bei fast gleichen Versuchsbedingungen mit Muskelglycerinextract zusammen gebracht, je nach der Concentration und Menge der Glycogenlösung, sowie entsprechend der Menge der angewandten Fermentlösung und der Temperatur, bei welcher die Versuche angestellt wurden, früher oder später ihre Opalescenz einbüssten und keine Jodjodkaliumreaktion mehr gaben, dagegen beim Kochen mit Fehling'scher Lösung eine deutliche Kupferoxydulausscheidung zeigten, war bei den gleichzeitig und unter den gleichen Versuchsbedingungen angestellten Kohlensäureversuchen entweder gar keine oder eine nur geringfügige Veränderung der Glycogenlösung zu bemerken und beim Kochen mit Fehling'scher Lösung entstand nur eine grünliche Verfärbung.

Mit einer in gleicher Weise gleichfalls aus Kaninchenmuskeln dargestellten wirksamen saccharifizirenden Fermentlösung wurden einige quantitative Versuche mit dem gleichen Resultate (vergl. Vers. 14 und 15) angestellt.

Ebenso wie bei den Speicheldrüsen gelingt es übrigens keineswegs immer mit den von uns geübten Methoden diastatisch wirkende Fermentlösung aus den Muskeln herzustellen. Ich habe mich darum mit den gleichen Muskeln von mehreren anderen Kaninchen, mit Muskeln von mehreren Hunden, Pferden und Rindern vergeblich bemüht. Woran dies liegt, ob es individuell ist oder ob der Grund in der Thierart oder gar in der Methode der Darstellung dieser Fermente zu suchen ist, wage ich nicht zu entscheiden. Ich war ebensowenig wie bei den Speicheldrüsen, so auch bei den Muskeln in der Lage, durch die von Astaschewsky (vergl. oben S. 27) angegebene Methode brauchbare diastatisch wirkende wässerige Auszüge darzustellen. An der Richtigkeit der Beobachtungen von Astaschewsky zweifele ich trotzdem in keiner Weise. Die Erfolglosigkeit meiner Versuche spricht eben nur dafür, dass es wie bei anderen Organen so auch bei den Muskeln nur manchmal gelingt, durch die seither geübten

Methoden wirksame saccharifizirende Fermente darzustellen. Ich werde auf diese Angelegenheit im III. Abschnitte nochmals zurückkommen. Dass man aber auch aus der Muskelsubstanz wirksame diastatische Fermente mit den bekannten Methoden gelegentlich gewinnen kann, werden folgende Versuchsprotokolle beweisen.

Versuch 14. (Wasserbad. Temperatur: 36° C.)

Je 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung wurden in 3 Reagensgläser a, b und c eingefüllt. Zu Glas a und b wurden je 0,3 ccm des erwähnten Muskelglycerinextractes hinzugefügt; zum Inhalt von Glas c wurde statt des Muskelglycerinextractes die gleiche Menge (0,3 ccm) Glycerinum purissimum hinzugefügt. In ein 4. Glas (d) wurden ausser 0,3 ccm Muskelglycerinextract nur 10 ccm destillirtes Wasser gefüllt. Alle 4 Gläser befanden sich 12 Stunden lang im Wasserbade bei einer Temperatur von 36° C.; der Inhalt von Glas b wurde während der ganzen Zeit nach der oben (S. 15, sub 3) angegebenen Methode mit Kohlensäure durchleitet. — Nach dieser Zeit wurde der Versuch abgebrochen. Von dem Inhalte der sämmtlichen 4 Gläser wurde der Alcoholniederschlag bestimmt:

Derselbe betrug vom Inhalt des Glases a (Muskelglycerinextract + Glycogen ohne Kohlensäuredurchleitung) 0,0346 g, vom Inhalt des Glases b (Muskelglycerinextract + Glycogen mit Kohlensäuredurchleitung) 0,0526 g, vom Inhalt des Glases c (Glycerin purissimum + Glycogen) 0,0448 g, vom Inhalt des Glases d (Muskelglycerinextract + destillirtes Wasser) 0,0084 g.

Abzüglich des letzten Werthes von 0,0084 ergibt sich für den Inhalt von Glas a und b, wie viel Glycogen der Muskelglycerinextract in andere in Alkohol fällbare Kohlenhydrate während 12 Stunden umgesetzt hatte. Es ergibt sich also, dass der Niederschlag von Glas a (ohne Kohlensäuredurchleitung) 0,0262; dagegen der von Glas b (mit Kohlensäuredurchleitung) 0,0444 wiegt. Erwägt man nun, dass der Alcoholniederschlag von Glas d (Glycogen + Glycerin-puriss.) 0,0449 wiegt, so ergibt sich, dass die Kohlensäure die Wirkung des Muskelglycerinextractes vollkommen gehemmt hat; während derselbe in dem nicht mit Kohlensäure durchleiteten Glase 0,0182 Glycogen in andere in Alcohol fällbare Kohlenhydrate umgesetzt hat.

Versuch 15.

Derselbe wurde im Schüttelapparate (cf. oben S. 17) bei einer Zimmertemperatur von 18,5—31° C. ausgeführt. In die oben (S. 18) beschriebenen langhalsigen Flaschen (a, b, c, d) wurden je 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung und 0,3 ccm Muskelglycerinextract eingefüllt. Der Inhalt von

zwei dieser Flaschen wurde in der oben (S. 14) sub 1 erörterten Weise mit Kohlensäure imprägnirt, der Inhalt der 2 anderen Flaschen nicht; der Inhalt von zwei dieser Flaschen wurde geschüttelt, der Inhalt der beiden anderen nicht. Ausserdem wurden in einem fünften Glase (e) 10 ccm $0{,}5^0/_0$iger Glycogenlösung + 0,3 ccm Glycerin puriss. und in einem 6. Glase 0,3 ccm Muskelglycerinextract + 10 ccm destillirten Wassers ruhig hingestellt. Nach 12stündiger Dauer wurde der Versuch abgebrochen und von dem Inhalte sämmtlicher 6 Gläser der Alkoholniederschlag bestimmt. Die erhaltenen Werthe finden sich in folgender Uebersicht eingetragen, der Alkoholniederschlag wog von

Glas a	Muskelglycerinextract + Glycogen	ohne	Kohlensäure	Ruhe	0,0482 g,
Glas b	„ „ „ + „	mit	„		0,0520 g,
Glas c	„ „ „ + „	ohne	„	Schütteln	0,0442 g,
Glas d	„ „ „ + „	mit	„		0,0512 g,

Glas e Glycogen + Glycerin = 0,0496 g

Glas f Muskelglycerinextract + 10 Wasser 0,0106 g.

Abzüglich des letzten Werthes von 0,0106 ergibt sich für Glas a—d, wie viel Glycogen der Muskelglycerinextract in andere in Alkohol fällbare Kohlenhydrate während 12 Stunden umgesetzt hat. Es ergibt sich also, dass der Alkoholniederschlag des Inhalts von

Glas a	Muskelglycerinextract + Glycogen	ohne	Kohlensäure	Ruhe	0,0376 g
Glas b	„ „ „ + „	mit	„		0,0415 g
Glas c	„ „ „ + „	ohne	„	Bewegung	0,0336 g
Glas d	„ „ „ + „	mit	„		0,0406 g

beträgt.

Ueberblicken wir nun das Ergebniss dieses Versuches, so entspricht dasselbe im Allgemeinen unseren Voraussetzungen. In erster Reihe nämlich finden wir auch hier wieder, dass die Kohlensäure die Wirkung des Muskelglycerinextracts, wenngleich ein gut Theil weniger, als bei Versuch 14, gehemmt hat. Hierbei spielt wesentlich mit, dass bei dem vorliegenden Versuche nicht soviel Kohlensäure zur Anwendung kam, wie bei dem vorhergehenden. Die intensivste Wirkung des Muskelglycerinextractes finden wir auch bei diesem Versuche da, wo die Ferment- und die Glycogenlösung im Schüttelapparat miteinander in innige Berührung kamen. Im Uebrigen hat in diesem Falle der Muskelglycerinextract erheblich weniger intensiv gewirkt, als in dem vorhergehenden, obgleich beide Male gleich grosse Mengen davon und von der gleichviel Glycogen haltigen Lösung angewendet wurden und obgleich beide Versuche eine gleich lange Zeit dauerten. Es liegt dies wohl daran, dass Versuch 15 bei einer sehr wesentlich niedrigeren Temperatur angestellt wurde.

D. Versuche, welche den Einfluss der Kohlensäure auf das aus der Nierensubstanz und dem Harne dargestellte diastatische Ferment erweisen.

Das saccharifizirende Nierenferment, welches nach der v. Wittich'schen Methode — Glycerinextraction nach vorgängiger Trocknung der während 24 Stunden mit Alcohol absol. digerirten aufs feinste zerkleinerten Niere — dargestellt worden war und eine geringfügige diastatische Wirkung entfaltete, wurde lediglich zu qualitativen Versuchen benutzt, aus denen sich aber so viel als sicher ergab, dass auch diese geringfügige Wirkung auf die Umsetzung des Glycogens unter dem Einfluss der Kohlensäure ganz deutlich beschränkt wurde. Von erheblich stärkerer Wirkung als das aus der Niere dargestellte diastatische Ferment erwies sich das zuckerbildende Ferment, welches aus dem Harn, wozu wir lediglich menschlichen Harn benutzten, dargestellt wurde. Wir benutzten, um die Wirkung des im Urin vorhandenen diastatischen Fermentes zu studiren, nicht die von Grützner (Lit.-Verz. No. 65) angegebene und von Gehrich (Lit.-Verz. 59) adoptirte Methode, welche darin besteht, das Ferment an Fibrin zu binden, welches in den Harn eingelegt wird und alsdann das mit Ferment beladene Fibrin auf Amylum wirken zu lassen. Gehrich liess das in dem Harne mit dem diastatischen Ferment beladene Fibrin mit Stärkekleister 1/4 Stunde digeriren, versetzte jede Probe mit 20 Tropfen Natronlauge und schloss auf die Menge des gebildeten Zuckers aus der Intensität der beim Kochen eintretenden Bräunung auf colorimetrischem Wege. Holovtschiner (Lit.-Verz. No. 69, S. 42) benutzte den Harn selbst, um seine diastatische Einwirkung auf Stärkekleister zu erweisen. Wir versuchten das diastatische Ferment aus dem Harn nach einer anderen und zwar der vorher beschriebenen analogen Methode zu isoliren. 200 bis 300 ccm Harn wurden mit einer gleichen Menge Alkohol versetzt. Den sich bildenden flockigen Niederschlag liessen wir im Scheidetrichter sich absetzen, fingen ihn gesondert auf und wuschen ihn mit Alkohol aus. Der gesammelte Niederschlag wurde mit 50 resp. 100 ccm Glycerin übergossen, mit demselben 3—5 Tage digerirt und filtrirt. In dem klaren Filtrat befand sich das saccharifizirende Ferment. Dasselbe entfaltete eine im Allgemeinen mässige diastatische, aber jedenfalls saccharifizirende Wirkung, wobei selbstredend von dem Zuckergehalte des aus dem Harne von Diabetikern dargestellten diastatischen Ferments abzusehen ist. Wir haben jedes diastatische Harnferment, welches wir zu Versuchen benutzten, vorher auf seinen Zuckergehalt geprüft, denselben aber, abgesehen von der eben erwähnten Ausnahme, in der Fermentglycerinlösung stets vermisst. Brcusing (Lit.-Verz. No. 25, S. 186) gibt im

Gegensatze zu Holovtschiner (l. c.) an, dass das diastatische Harnferment zwar bewirke, dass die Stärke, mit der diese beiden Beobachter experimentirten, verschwindet, dass aber kein Zucker nachweisbar sei. Ich habe nur mit Glycogen meine Versuche angestellt, bei denselben war jedesmal Zucker nachweisbar, nachdem das diastatische Harnferment eine Zeit lang auf die Glycogenlösung eingewirkt hatte. Ich habe das diastatische Harnferment aus dem Harne verschiedener — gesunder wie kranker — Individuen dargestellt. In den von mir untersuchten Fällen wurde es, wenngleich es in sehr verschiedener Menge in den einzelnen Fällen vorhanden war, nie vermisst. Es liegt ausser dem Rahmen dieser Arbeit, auf die einzelnen in dieser Beziehung gesammelten Erfahrungen hier genauer einzugehen. Gelegentlich der Mittheilung einiger Versuchsprotokolle, welche vornehmlich den auch die Wirkung des diastatischen Harnfermentes hemmenden Einfluss der Kohlensäure hervorheben sollen, will ich auch die von mir gemachten Beobachtungen über das diastatische Ferment im Harn der Diabetiker in Kürze mittheilen. Zu einem übereinstimmenden Resultate haben dieselben nicht geführt. Es sei hier hervorgehoben, dass eine verminderte Ausscheidung des saccharifizirenden Fermentes mit dem Harn selbstredend nicht von einer zu geringen Produktion herzurühren braucht, sondern auch durch einen gesteigerten Verbrauch bedingt sein kann.

Versuch 16 (im Brütofen bei 37° C.).

In vier Reagensgläschen (1, 2, 3 und 4) wurden je 5 ccm einer 0,5 %igen Glycogenlösung eingefüllt. Gläschen 3 und 4 wurden mit Kohlensäure nach der oben (S. 14) sub 1 angegebenen Methode angefüllt. In Gläschen 1 und 3 wurden je 1 ccm diastatisches Urinferment, dargestellt aus dem Harn eines diabetischen Knaben, und in Gläschen 2 und 4 je ebensoviel Urinferment, dargestellt aus dem normalen Harn einer an einer alten Hemiplegie und Aphasie leidenden, nicht diabetischen Frau, zu der Glycogenlösung hinzugesetzt. Beide Fermente waren unter ganz den gleichen Bedingungen dargestellt worden.

Nach 4½ Stunden war der Inhalt von Gläschen 2 (diastatisches Ferment aus normalem Harn bereitet, keine Kohlensäure) glycogenfrei und ganz wasserklar; der Inhalt von Gläschen 1 (diastatisches Ferment, aus diabetischem Harn bereitet, keine Kohlensäure) war zu dieser Zeit noch stark glycogenhaltig. Derselbe blieb über Nacht stehen und wurde nach 14 Stunden — wo er wieder controlirt wurde — glycogenfrei gefunden. Der mit Kohlensäure imprägnirte Inhalt von Gläschen 3 und 4 war auch zu dieser Zeit noch stark glycogenhaltig, und zwar war der Inhalt von Gläschen 3 (diastatisches Ferment aus diabetischem Harn dargestellt und Kohlensäure) stärker glycogenhaltig als der Inhalt von

Gläschen 4 (diastatisches Ferment aus normalem Harn dargestellt und Kohlensäure). Es wurde nun durch einstündiges Durchleiten des Inhaltes von Gläschen 3 und 4 mit atmosphärischer Luft die Kohlensäure aus beiden Gläschen entfernt. Nach 8 Stunden war die mit Ferment aus normalem Harn behandelte, jetzt von der seine Wirkung hemmenden Kohlensäure befreite Glycogenlösung in Gläschen 4 weit weniger glycogenhaltig und am nächsten Morgen wurde sie wasserklar gefunden, während die mit dem aus diabetischem Harn bereiteten Fermente versetzte und mit Kohlensäure imprägnirt gewesene Flüssigkeit auch zu dieser Zeit nicht nur deutlich opalescirte, sondern auch starke Jodjodkaliumreaktion gab.

In dem vorstehenden Versuche waren von dem Harn des diabetischen Knaben und der nicht diabetischen Frau gleiche Quantitäten der Tagesmenge zur Fermentdarstellung benutzt worden. Auch in einem zweiten, in gleicher Weise angestellten Versuche, wo die Wirkung des diastatischen Urinfermentes eines erwachsenen Diabeteskranken und eines nicht diabetischen Individuums mit einander verglichen wurden, ergab sich dasselbe Resultat, d. h. das Ferment des nicht diabetischen Individuums wirkte stärker diastatisch als das des diabetischen. In einem dritten ebensolchen Versuche mit dem diastatischen Harnfermente eines diabetischen und dem eines nicht diabetischen Menschen erwiesen sich beide Fermente als gleich kräftig.

Versuch 17 (im Brütofen b. 37° C.)

Es wurde bei zwei andern Diabetikern der im Uebrigen in gleicher Weise wie der vorgehende arrangirte Versuch so eingerichtet, dass zum Vergleiche der Wirksamkeit des aus ihrem Harne dargestellten Urinfermentes relativ, d. h. im Verhältnisse zur Tagesmenge gleich grosse Mengen Harns von je einem diabetischen und einem nicht-diabetischen Individuum genommen und aus denselben in ganz gleicher Weise das Urinferment bereitet wurde. In dem einen Falle entfaltete das Ferment des Diabetikers, in dem anderen das Ferment des Nicht-Diabetikers eine stärker umsetzende Wirkung auf die Glycogenlösung. Obgleich die Differenzen nicht bedeutend waren, erwiesen sie sich doch als constant, indem diese Versuche mehrfach wiederholt wurden. Die Frage, ob der Diabetiker mehr diastatisches Ferment ausscheidet als der Gesunde, ist mit diesen Versuchen, welche fortgesetzt zu werden verdienen und bei denen die Versuchsbedingungen noch genauer zu gestalten sind, nicht entschieden. Vor Allem wäre auf ein möglichst gleiches Alter, gleiche Ernährung der Versuchsindividuen Rücksicht zu nehmen. Für den hier vorliegenden Zweck dürften die mitgetheilten Ergebnisse genügen.

Im Uebrigen ergab sich aus allen diesem Versuchen sehr klar, wie erheblich die Wirkung dieses Harnferments durch die Kohlensäure verlangsamt wird. Gleich diesem Versuche lehrt übrigens auch der nachfolgende Versuch, bei dem die durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate quantitativ bestimmt wurden, den exquisit hemmenden Einfluss der Kohlensäure auf das diastatische Urinferment.

Versuch 18. (Wasserbad 37° C.)

Zu je 10 ccm 0,5 %iger Glycogenlösung in Reagensgläschen 1 und 2 wurden je 2 ccm diastatisches Urinferment, welches aus dem Harne eines gesunden Menschen dargestellt worden war, hinzugefügt. In das Reagensgläschen 2 wurde Kohlensäure nach der oben (S. 15) sub 3 angegebenen Methode eingeleitet. Nach $2^1/_4$ Stunden war der Inhalt von Gläschen 1 (ohne Kohlensäure) wasserklar und glycogenfrei. Es wurde der Versuch abgebrochen und von dem Inhalte der beiden Gläschen 1 und 2 der Alkoholniederschlag nach der oben (S. 13) angegebenen Methode dargestellt. Derselbe betrug von Gläschen 1 (keine Kohlensäure) = 0,0366 g; von Gläschen 2 = 0,0598 g; also mehr als die in Anwendung gezogene Glycogenmenge wog. Es hätte hier von den durch Alkohol fällbaren Kohlenhydraten bei vollkommener Hemmung der Fermentwirkung, beim Trockenen des Rückstandes bei 100° C. nur etwa 0,040 g zurückbleiben dürfen, indem unser lufttrockenes Glycogen beim Trocknen bei 100° C. ca. 10% an Gewicht einbüsst. Das Plus von 0,0148 g dürfte auf den bei Fällung mit Alkohol entstehenden Niederschlag der in Anwendung gezogenen 2,0 Ccm des diastatischen Urinfermentes zu beziehen sein, welchen wir leider in diesem Falle zu bestimmen unterlassen hatten.

Jedenfalls war das diastatische Urinferment auch in diesem Falle durch die Kohlensäure in seiner Wirkung gänzlich gehemmt worden. Dass dieses diastatische Ferment des Harns, wie der nachfolgende Versuch lehrt, durch Kohlensäure vollkommen ertödtet werden kann, dürfte um so weniger auffällig erscheinen, als, wie wir gesehen haben (cf. oben Versuch 9), auch das weit kräftigere diastatische Pankreasferment durch die Kohlensäure dauernd unwirksam gemacht werden kann.

Versuch 19. (Brütofen 37° C.)

In 2 Reagensgläser (a und b) wurden je 10 ccm einer 0,5 %igen Glycogenlösung eingefüllt, hierzu wurden je 1,5 Ccm aus normalem Harne dargestelltes diastatisches Urinferment zugesetzt. Durch den Inhalt von Gläschen b wurde, und zwar nach der oben (S. 15) sub 3 angegebenen Methode, intensiv Kohlensäure durchgeleitet. Nach 5 Stunden

war der Inhalt von Gläschen a vollkommen wasserklar und gab keine Jodjodkaliumreaktion. Der Inhalt von Gläschen b blieb auch in den nächsten 3 Tagen unverändert. Auch als durch einstündiges Durchleiten von Luft die Kohlensäure nach der oben (S. 16) angegebenen Methode aus demselben entfernt war, veränderte sich der Glycogengehalt der Flüssigkeit nicht. Der Glycogengehalt blieb völlig unverändert. Es war also in diesem Falle das diastatische Harnferment völlig getödtet worden.

Die hier mitgetheilten Versuche über das diastatische Nieren- sowie das diastatische Urinferment ergaben, dass das aus den ersteren dargestellte saccharifizirende Ferment ebenso wie das Speicheldrüsenferment von einer sehr geringen Wirksamkeit ist, während die von diesen Drüsen gelieferten Secrete, freilich der Speichel unendlich mehr als der Harn, eine erheblich grössere diastatische Wirksamkeit entfalten. Da nun das saccharifizirende Urinferment, worauf ich im Abschnitt III Cap. I A zurückkommen werde, nicht — wie das Ptyalin in den Speicheldrüsen — in den Nieren gebildet wird, so sind beide Thatsachen auch nicht in gleicher Weise zu deuten. Indem ich betreffs des aus den Speicheldrüsen darstellbaren diastatischen Fermentes auf S. 27 verweise, will ich hier betreffs des in dem Nierenparenchym entstehenden diastatischen Fermentes nur bemerken, dass dasselbe überhaupt nur in geringer Menge gebildet zu werden scheint.

E. Versuche, welche den Einfluss der Kohlensäure auf das aus dem Blute und der Milz dargestellte diastatische Ferment erläutern.

Dieses Ferment wurde aus Blut vom Kalbe, Hunde und Kaninchen, welches wir aus den geöffneten grossen Halsgefässen direkt in absoluten Alkohol hineinfliessen liessen, dargestellt. Der Alkohol wurde von dem geronnenen Blute abfiltrirt, das Blut bei Zimmertemperatur getrocknet, nachher fein zerrieben und mit Glycerin digerirt. Nach 3 Tagen wurde filtrirt. Nachher wurde das Filtrat mit absolutem Alkohol gefällt, der dabei entstehende Niederschlag wieder abfiltrirt, getrocknet und in Glycerin aufgenommen. Die auf diese Weise gewonnenen Blutglycerinextracte vom Kalbe und Kaninchen wurden lediglich zu qualitativen Versuchen benutzt. Dieselben entfalteten auf Glycogenlösungen in der Brutwärme eine mässige umsetzende Wirkung, wobei der hemmende Einfluss der Kohlensäure deutlich constatirt werden konnte. Zu einigen quantitativen Bestimmungen wurde das aus dem Blute eines etwa 6 Wochen alten Hundes in der angegebenen Weise dargestellte Glycerinextract benutzt. Bemerkt mag werden, dass dieser Blutglycerinextract stark mit Essigsäure angesäuert,

beim Kochen mit concentrirter Glaubersalzlösung keine Eiweissausscheidung zeigte, desgleichen fand beim Kochen desselben mit Fehling'scher Lösung keine Kupferoxydulausscheidung statt. Einer dieser Versuche soll hier angeführt werden. Derselbe ergibt die recht energisch diastatische Wirkung dieses Blutglycerinextractes, sowie insbesondere auch den die saccharifizirende Wirkung desselben fast völlig aufhebenden Einfluss der Kohlensäure.

Versuch 20.

Dieser Versuch wurde im Wasserbade bei 37° C. angestellt. Je 10 ccm 0,5 % iger Glycogenlösung wurden in 3 Gläser a, b und c eingefüllt. In Glas a und b kam ausserdem 0,3 ccm Blutglycerinextrat vom Hunde, in Glas c 0,3 Ccm Glycerinum purissimum. In ein 4. Glas (d) wurden 0,3 Ccm Blutglycerinextract vom Hunde + 10 ccm Aq. destillata eingefüllt. Der Inhalt von Glas b wurde nach der oben (S. 15) sub 3 angegebenen Methode mit Kohlensäure durchleitet. Nach 6½ stündiger Dauer wurde der Versuch abgebrochen. Von dem Inhalte sämmtlicher 4 Gläser wurde der Alkoholniederschlag hergestellt und sein Gewicht in gleicher Weise bestimmt. Es ergaben sich dabei als Werthe für den Alkoholniederschlag des Inhaltes

von Glas a (Blutglycerinextract + Glycogen ohne Kohlensäure) 0,0164 g,
von Glas b (Blutglycerinextract + Glycogen mit Kohlensäure) 0,0436 g,
von Glas c (Glycerinum purissimum + Glycogen) 0,0436 g,
von Glas d (Blutglycerinextract + destillirtem Wasser) 0,0040 g.

Bezüglich des letzten Werthes von 0,0040, welcher das Gewicht des Alkoholniederschlages von 0,3 ccm Blutglycerinextract angibt, ergeben sich zur Beurtheilung der saccharifizirenden Eigenschaft des Blutglycerinextractes, dass der Alkoholniederschlag des Inhaltes

von Glas a (Blutglycerinextract + Glycogen ohne Kohlensäure) 0,0124 g, dagegen
von Glas b (Blutglycerinextract + Glycogen mit Kohlensäure) 0,0396 g wog. Erwägt man nun, dass der Alkoholniederschlag des Inhalts von Glas c (Glycerinum purissimum + Glycogen) 0,0436 g wog, so ergibt sich nicht nur die relativ grosse Leistungsfähigkeit von 0,3 ccm Blutglycerinextract als auch insbesondere die enorme Hemmung, welche dieselbe durch die Einwirkung der Kohlensäure erfuhr.

Im Anschluss an diese Mittheilungen über das aus dem Blut dargestellte diastatische Ferment knüpfe ich einige Bemerkungen über das aus einem sehr blutreichen Organe: nämlich der Milz, dargestellte saccharifizirende Ferment.

Versuch 21.

Das aus der Milz eines weissen Pudels in gleicher Weise wie aus den Speicheldrüsen, den Nieren und den Muskeln dargestellte Glycerinextract entfaltete eine anscheinend stärkere diastatische Wirkung, als das aus der Schleimhaut des Pylorus sowie des Fundus des Magens und aus der Submaxillaris desselben Thieres dargestellte Glycerinextract. Die diastatische Wirkung des aus der Milz dargestellten Glycerinextractes, die überdies wohl allein auf den Blutreichthum der Milz zu beziehen sein dürfte, erwies sich im Allgemeinen als eine mittelmässige. Es wurden mit diesem Glycerinauszuge nur qualitative Versuche angestellt. — In dem Brütofen bei einer Temperatur von 37 ⁰ C. aufgestellt, wurden nach Verlauf von 3 Stunden durch diesen aus der Milz dargestellten Glycerinextract, von welchem 3,0 ccm zugesetzt wurden, 0,05 g Glycogen, welches in 10 ccm Wasser gelöst war, vollkommen umgesetzt. Es war nämlich an der Lösung weder Opalescenz noch Jodjodkaliumreaktion nachzuweisen, während nach 8 Stunden erst die mit dem aus der Schleimhaut des Magenfundus dargestellten Glycerinextract behandelte gleichgrosse Glycogenmenge völlig und die mit dem aus der Schleimhaut des Pylorus dargestellten Glycerinextracte (von jedem dieser beiden aus verschiedenen Partien der Magenschleimhaut dargestellten Glycerinextract wurden gleichfalls 3 ccm zum Versuche benutzt) behandelte gleichgrosse Glycogenmenge fast ganz wasserklar und glycogenfrei war. Die mit Glycerinextract, welcher aus der Submaxillardrüse angestellt war, in gleicher Menge versetzte, gleich starke Glycogenlösung, zeigte zu dieser Zeit noch weit stärkere Glycogenreaktion, wenn dieselbe auch im Vergleich mit der zur Controle angewandten Mischung von 10 ccm 0,5 %iger Glycogenlösung und 3 ccm reinsten Glycerins eine erhebliche Abnahme zeigte. Der Effekt des Glycerins war in der angegebenen Zeit gleich Null. Aus vorstehendem Versuche, welcher eine ungleiche Wirksamkeit der aus den genannten Geweben und Organen dargestellten diastatischen Fermente ergibt, möchte ich übrigens keinerlei allgemeine Schlüsse über den Gehalt dieser Organe und Gewebe an saccharifizirenden Fermenten abgeleitet wissen. Es soll aus ihm nur so viel sich ergeben, dass die genannten Theile auch ein durch Glycerin extrahirbares diastatisches Ferment enthalten, welches einen wenngleich geringen, so doch ihm selbst zukommenden und keineswegs auf die diastatische Wirkung des Glycerins zu beziehenden Einfluss auf die Umsetzung des Glycogens hat. Die saccharifizirende Wirkung unseres Glycerinum purissimum erwies sich, wie wir gesehen haben, als eine sehr langsame, und war, bei unseren Versuchen, wo überhaupt nachweisbar, jedenfalls eine minimale. Auch die aus den letztgenannten Organen und Geweben dargestellten diastatischen Fer-

mente wurden in ihrer Wirksamkeit durch die Kohlensäure beeinträchtigt, wie aus den jetzt folgenden Mittheilungen noch weiter hervorgehen wird.

F. Versuche, welche den Einfluss der Kohlensäure auf das aus der Schleimhaut des Magens dargestellte diastatische Ferment erläutern.

Abgesehen von den inversiven Fermenten, welche in der Magen- und Darmschleimhaut verschiedener Thiere (cf. oben S. 5) sich finden, wurde in der Magenschleimhaut auch saccharifizirendes Ferment constatirt. Luchau (Lit.-Verz. No. 101, pg. 497, No. 28) fand unter v. Wittich's Leitung, dass der Glycerinextract vom Magen des Karpfens und der Schleie gekochtes Amylum in Zucker verwandelt. Homburger (Lit.-Verz. No. 70, S. 561, No. 31) bestätigte diese Thatsache mit wässrigen Extracten bei mehreren Cyprinoiden. Ich fand diastatisches Ferment auch in der Magenschleimhaut der von mir darauf hin untersuchten Säugethiere, wobei ich bemerke, dass auch J. Munk (Liter.-Verz. No. 114, S. 271) die Anwesenheit desselben in der Magen- und Darmschleimhaut des Hundes, sowie dessen Empfindlichkeit insbesondere gegen Säuren in Uebereinstimmung mit den von J. Müller und mir betreffs des diastatischen Ferments der Leber gemachten Beobachtungen (cf. dieses Capitel, sub H a) hervorgehoben hat.

Es wurde dieses diastatische Ferment aus der Magenmukosa durch Glycerinextraction nach derselben Methode dargestellt, welche v. Wittich (Lit.-Verz. No. 166, S. 194) zuerst zur Darstellung pepsinhaltiger Glycerinlösungen angegeben hat, und welche ich später zur Darstellung peptonisirender Glycerinlösung aus der Schleimhaut der Regio pylorica in Anwendung gezogen habe (Arch. f. mikr. Anat. 1870. Bd. VI, S. 534). Es wurden aus der Schleimhaut des Magens von Kaninchen und Hunden und zwar gesondert aus der Schleimhaut der Regio pylorica und der Schleimhaut des übrigen Theiles des Magens, mit Ausschluss der von mir als „intermediäre Zone“ bezeichneten Partie der Magenschleimhaut, welche gleichzeitig sogenannte Lab- und Magenschleimdrüsen enthält, für welche ich (l. c. S. 538) zuerst die Bezeichnung zusammengesetzte und einfache Pepsindrüsen vorgeschlagen habe, Glycerinextracte dargestellt, welche entsprechend angesäuert (mit Salzsäure von 0,2 $^0/_{00}$) auf Eiweiss in bekannter Weise peptonisirend wirkten. Diese aus der Fundus- und Pylorusschleimhaut dargestellten Glycerinextracte entfalteten nun auch eine, wie bereits auf S. 44 hervorgehoben wurde, wenngleich schwache diastatische Wirkung und zwar erschien der Glycerinextract der Fundusschleimhaut wirksamer, als der der Pylorusschleimhaut. Neben der pepton-

bildenden Eigenschaft hatten diese Extracte also auch saccharifizirende Eigenschaften. Dass die Kohlensäure auch die diastatische Wirkung dieser Fermente hemmt, wurde bereits erwähnt. Es ist selbstredend, dass die Kohlensäure die peptonisirende Kraft dieser Fermente nicht mindert. Salzsäure in angemessener Concentration hemmt die saccharifizirende Wirkung dieser Glycerinextracte, aber ohne sie aufzuheben.

Als Beleg für das Gesagte mögen einige Versuchsprotokolle hier Platz finden:

Versuch 22. (Im Brütofen bei 37° C.)

In 2 Reagensgläschen (1 und 2) wurden je 5 ccm von 0,5%iger Glycogenlösung eingefüllt. Hinzugefügt wurde zum Inhalte von Gläschen 1 0,5 ccm Fundusglycerinextract, dargestellt aus der Magenschleimhaut eines mässig grossen Hundes und überdies 2 Tropfen destillirten Wassers. Zu dem Inhalte von Gläschen 2 wurde die gleiche Menge desselben Fundusglycerinextractes + 2 Tropfen Salzsäure von 0,2% hinzugefügt. Beide Gläschen wurden gut verkorkt, und dann tüchtig umgeschüttelt hingestellt. Nach 3¼ Stunden gab der Inhalt von Gläschen 1 (Fundusglycerinextract ohne Salzsäure) keine Jodjodkaliumreaktion und opalescirte noch schwach, während der Inhalt von Gläschen 2 (Fundusglycerinextract mit Salzsäure) stärker opalescirte und auch noch Jodjodkaliumreaktion zeigte, wenngleich diese Reaktion auf Glycogen auch in dem Inhalt von Gläschen 2 weit schwächer nachweisbar war, als in nicht mit diastatischem Fundusglycerinextract behandelter Glycogenlösung.

Dieser Versuch lehrt also, dass Salzsäure in entsprechender Concentration die diastatische Wirkung des Fundusglycerinextractes zwar hemmt, aber keineswegs aufhebt.

Versuch 23. (Im Brütofen bei 37° C.)

In zwei Reagensgläschen a und b wurden je 10 ccm einer 0,5%igen Glycogenlösung eingefüllt, dazu wurden je 1 ccm von dem Fundusglycerinextract, welcher zum vorstehenden Versuche benutzt worden war, hinzugefügt. Glas 2 wurde zu einem Kohlensäureversuche benutzt. Der Inhalt desselben wurde nach der oben (S. 14 angegebenen Methode sub 1 mit Kohlensäure imprägnirt. Die Gläschen — der Versuch wurde Abends angesetzt — blieben über Nacht im Brütofen stehen. Am Morgen des nächsten Tages, etwa nach Verlauf von 12 Stunden, wo der Inhalt der Reagensgläschen controlirt wurde, war derjenige von Gläschen 1 wasserklar und vollkommen glycogenfrei, der Inhalt von Gläschen 2 opalescirte noch deutlich und gab mit Jodjodkaliumlösung eine röthliche Färbung. Von dem Inhalt beider Gläschen wurde der Alkoholniederschlag dargestellt

und gewogen. Derselbe wog von Gläschen 1 (Fundusglycerin ohne Kohlensäure) = 0,0190 g, von Gläschen 2 (Fundusglycerin mit Kohlensäure) = 0,0362 g; hiebei ist zu bemerken, dass das in Gläschen 2 enthaltene Glycogen bei Zusatz einer reichlichen Menge von Alcohol absol. nicht ausfiel, auch nicht bei Zusatz von Eisessig, dagegen fiel das Glycogen nach Zusatz weniger Tropfen concentrirter Kochsalzlösung aus (vergl. Versuch 11).

Anhangsweise mag hier des **Papayotin** Erwähnung gethan werden. Dieser die Eiweisskörper peptonisirende Pflanzensaft, hat nämlich auch eine **schwach diastatische Wirkung**, welche ebenfalls durch den **Einfluss der Kohlensäure gehemmt wird.**

Das nachfolgende Versuchsprotokoll mag zum Belege dafür angeführt werden.

Versuch 24. (Im Brütofen bei 37° C.)

0,1 g Papayotin (1 : 200), bezogen von E. Merck in Darmstadt, wurden in 17 ccm Wasser gelöst Ein Theil des Pulvers blieb ungelöst. Der ungelöste Theil wurde abfiltrirt. Die 15 ccm betragende Papayotinlösung wurde auf 23 ccm aufgefüllt. 7 ccm dieser Lösung wurden mit Alcohol gefällt, der Niederschlag filtrirt, bei 100° C. getrocknet, gewogen. Der durch Alcohol fällbare Theil des Papayotin wog 0,0158. Weitere je 7 ccm dieser Papayotinlösung wurden in 2 Standgefässen A und B mit je 10 ccm einer 0,5%igen Glycogenlösung zusammengebracht. Das Glycogen war auf der Analysenwage abgewogen. Der Inhalt von Glas B wurde nach der oben (S. 15) sub 3 angegebenen Methode mit Kohlensäure 2 Stunden und 40 Minuten durchleitet und nachher in der Kohlensäureatmosphäre belassen. Nachdem der Versuch 7 Stunden 40 Minuten gedauert hatte, wurde er abgebrochen und der Alcoholniederschlag der Gläser A und B bestimmt. Derselbe wog, bei ca. 100° C. getrocknet, natürlich abzüglich von 0,0158 g (des Alkoholniederschlages, welchen die Papayotinlösung gab) von Glas A (ohne Kohlensäure) 0,0324 g von Glas B (mit Kohlensäure) 0,0414 g.

G. Versuche, welche den Einfluss der Kohlensäure, sowie der Schüttelbewegung auf das in Eiweisslösungen enthaltene saccharifizirende Ferment erläutern.

Seegen und Kratschmer (Lit.-Verz. No. 152) haben angegeben, dass Eiweisskörper, wenn dieselben auch nur theilweise in Wasser löslich sind, bei kürzerer oder längerer Berührung mit Glycogen saccharifizirend wirken. Diese Thatsache bietet, indem man die in dieser Be-

ziehung angestellten Versuche in der in der Ueberschrift angegebenen Richtung ausdehnt, einige interessante Anhaltspunkte für unseren Zweck, weshalb ich einige unserer einschlägigen Versuche hier anführe.

Wir experimentirten mit käuflichem trocknem Blut- und Eiereiweiss, sowie mit frischem Hühnereiweiss. Die ersteren beiden stellen spröde bräunliche, resp. gelbliche Massen dar. Die filtrirte Lösung des Bluteiweiss war schwach opalescirend, von einer im Allgemeinen gelblichgrauen Farbe, die Lösung des Eiereiweiss erschien klar, durchsichtig und zeigte einen schwachen Stich ins Gelbliche. Beide Lösungen reagirten neutral. Während sich das Eiereiweiss relativ leicht löst, thut dies das Bluteiweiss nur unvollkommen. Dass diese 3 Eiweissarten saccharifizirend auf Glycogen wirken, ergibt sich aus folgendem Versuche:

Versuch 25.

Es wurden je 1 g käufliches Blut- und Eiereiweiss mit je 50 ccm destillirten und sterilisirten Wassers übergossen und 12 Stunden stehen gelassen. Das trockene Eiereiweiss hatte sich nach dieser Zeit vollkommen gelöst und gab beim Filtriren eine ganz klare Lösung, das Bluteiweiss hatte sich dagegen nur unvollkommen gelöst. Beide Lösungen zeigten die soeben geschilderte Farbe und Reaktion. Auch von frischem Hühnereiweiss wurden 10 g in 20 ccm destillirten und sterilisirten Wassers gelöst und filtrirt. Das Filtrat erschien klar.

Es wurden nun im Wasserbade bei 37° C. 7 Reagensgläschen mit einem in folgender Tabelle angegebenen Inhalte aufgestellt. Nach 5 Stunden wurde der Versuch abgebrochen, der Alkoholniederschlag des Inhaltes sämmtlicher 7 Gläser in bekannter Weise dargestellt und gewogen. Das Resultat war folgendes. Es wog der Alkoholniederschlag von

Glas 1, enthaltend 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung 0,0468 g,

Glas 2, enthaltend 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung + 5 ccm obiger Bluteiweisslösung 0,0966 g,

Glas 3, enthaltend 5 ccm derselben Bluteiweisslösung 0,0734 g,

Glas 4, enthaltend 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung + 5 ccm obiger Lösung von trockenem Eiereiweiss 0,1174 g,

Glas 5, enthaltend 5 ccm derselben Eiereiweisslösung 0,0860 g,

Glas 6, enthaltend 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung + 5 ccm obiger Lösung von frischem Eiereiweiss 0,1574 g.

Glas 7, enthaltend 5 ccm derselben Lösung von frischem Eiereiweiss 0,1244 g.

Abzüglich des Gewichts des Alkoholniederschlags der Lösung von trockenem Blut- und Eiereiweiss, sowie von frischem Eiereiweiss erhält man in den Gewichten des Alkoholniederschlages von Glas 2, 4 und 6 ein Bild von der diastatischen Wirkung jeder der 3 Eiweisslösungen, wenn

man sie mit dem Gewicht des Alkoholniederschlags des Inhalts von Glas 1 (Glycogenlösung) vergleicht. Das Resultat ergibt sich aus folgender Aufstellung. Es wog der Alkoholniederschlag des Inhalts

von Glas 1 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung 0,0468 g,

von Glas 2 (minus des Inhalts von Glas 3, d. h. 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung und abzüglich des Alkoholniederschlags von 5 ccm Bluteiweisslösung) 0,0232 g,

von Glas 4 (minus des Inhalts von Glas 5, d. h. 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung und abzüglich des Alkoholniederschlages von 5 ccm der Lösung von trockenem Eiereiweiss) 0,0314 g,

von Glas 6 (minus des Inhalts von Glas 7, d. h. 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung und abzüglich des Alkoholniederschlages von 5 ccm der Lösung von frischem Eiereiweiss) 0,0330 g.

Demnach entfalten alle 3 Eiweisslösungen diastatische Wirkung auf Glycogenlösungen und zwar ist die der Bluteiweisslösung weit stärker, als die der Lösung von trockenem Eiereiweiss, wenn man die nur unvollkommene Löslichkeit des ersteren in Wasser bedenkt. Die Lösung von frischem Eiereiweiss einerseits kann in ihrer diastatischen Wirkung nicht mit der der Lösungen von trockenem Blut- und Eiereiweiss andererseits verglichen werden, weil die Menge der zur Verwendung kommenden diastatisch wirkenden Substanzen in beiden Fällen nicht gleich war.

Die Lösungen von trockenem Bluteiweiss und frischem Hühnereiweiss, welche mit Glycogen versetzt worden waren, zeigten bereits in frischem Zustande, nachdem sie durch Kochen mit concentrirter Glaubersalzlösung und Essigsäure enteiweisst, nachher wieder alkalisch gemacht und mit Fehling'scher Lösung gekocht worden waren, eine geringe Kupferoxydulausscheidung, welche nur bei der Lösung von Bluteiweiss nach 6stündigem Verweilen im Wasserbade bei 36° C. eine Steigerung erfuhr. Die Lösung von getrocknetem Eiereiweiss + Glycogenlösung zeigte, in gleicher Weise behandelt, weder in frischem Zustande, noch nach gleichlangem Verweilen derselben in demselben Wasserbade, beim Kochen mit Fehling'scher Lösung eine Spur von Kupferoxydulausscheidung. Die bei trockenem Eiereiweiss gleichfalls constatirte diastatische Wirkung auf Glycogen kann daher nur auf eine Umsetzung desselben in solche Kohlenhydrate bezogen werden, welche auf Fehling'sche Lösung nicht reduzirend wirken, also in erster Reihe auf Achroodextrin.

Die Untersuchung der Lösungen von trockenem Blut- und trockenem Eiereiweiss auf die Anwesenheit von Mikroorganismen, welche mittelst Platten, die mit alkalischer Fleischinfuspeptonkochsalzgelatine und mit alkalischem Fleischinfuspeptonkochsalzagar beschickt worden waren, ausgeführt wurde, ergab, dass sich nach 46 Stunden beim Verweilen der Gelatineplatten

bei ca. 20° C., der Agarplatten bei 36° C. im Brütofen theils zahlreiche, theils sehr zahlreiche, theils unzählige Colonien entwickelt hatten. Es waren zu der Aussaat je 4 Tropfen einer in der oben angegebenen (cf. Versuch No. 25) Weise hergestellten Lösung von trockenem Blut- resp. Eiereiweiss verwendet worden. Gerade in der Lösung von trockenem Bluteiweiss, über dessen nur unvollständige Löslichkeit an a. O. berichtet worden ist, hatten sich in der Agarplatte unzählige, in der Gelatineplatte sehr zahlreiche Colonien von Mikroorganismen entwickelt. Die Lösung von Bluteiweiss hatte die weitaus grösste diastatische Wirksamkeit entfaltet. Ob und welchen Einfluss auf dieselbe die in diesen Substanzen enthaltenen Mikroorganismen haben, davon soll später (Abschnitt III, Cap. 1, sub A) die Rede sein.

Der Einfluss, welchen die Kohlensäure auf die diastatische Wirkung der gedachten Eiweisslösungen ausübt, wird sich aus folgendem Versuche ergeben.

Versuch 26.

Dieser Versuch zerfällt in 3 Theile. Der erste Theil behandelt den Einfluss der Kohlensäure auf die diastatische Wirkung der wässrigen Lösung von trockenem Bluteiweiss, der 2. behandelt den Einfluss der Kohlensäure auf die diastatische Wirkung der wässrigen Lösung von trockenem Eiereiweiss, der 3. endlich behandelt den Einfluss der Kohlensäure auf die Lösung von frischem Eiereiweiss. Die Versuche wurden mit Lösungen der betreffenden Eiweissarten angestellt, welche in derselben Weise, wie bei Versuch 25, bereitet worden waren. Die Kohlensäureeinwirkung geschah nach der oben (S. 15) sub 3 angegebenen Methode.

Versuch 26a betrifft den Einfluss, welchen die Kohlensäure auf die diastatische Wirkung der Lösung von trockenem Bluteiweiss ausübt. Der Versuch wurde im Wasserbade bei 37° C. angestellt. In 3 Gläschen a, b und c wurden je 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung eingefüllt. Zu diesen wurden in Gläschen b und c je 5 ccm Lösung von Bluteiweiss zugesetzt. Der Inhalt von Gläschen c wurde mit Kohlensäure durchleitet: nachdem zuerst die Lösung von Bluteiweiss und dann die Glycogenlösung in ein mit Kohlensäure gefülltes Gläschen eingegossen worden war. Bei dem Eingiessen der Lösung von Bluteiweiss in das mit Kohlensäure gefüllte Gläschen trat sofort eine Trübung der Flüssigkeit ein. In ein 4. Gläschen d wurden nur 5 ccm Lösung von Bluteiweiss gefüllt. Nachdem der Versuch 6 Stunden gedauert hatte, wurde er abgebrochen, der Alkoholniederschlag des Inhalts sämmtlicher Gläschen in bekannter Weise dargestellt, und da die Absetzung desselben nicht in allen Gläschen prompt erfolgte, zu jedem derselben 6 Tropfen concentrirter Kochsalzlösung hinzugesetzt.

Das Resultat der Wägung der Alkoholniederschläge des Inhalts dieser 4 Gläschen ergab für

Glas a (10 ccm 0,5 %iger Glycogenlösung) 0,0492 g,

für Glas b (10 ccm 0,5 %iger Glycogenlösung + 5 ccm gelöstes Bluteiweiss 0,0872 g,

für Glas c (10 ccm 0,5 %iger Glycogenlösung + 5 ccm gelöstes Bluteiweiss + Kohlensäure 0,0874 g,

für Glas d (5 ccm gelöstes Bluteiweiss) 0,0522 g.

Abzüglich des letzterwähnten Werthes von 0,0522 g von dem Gewichte des Alkoholniederschlages des Inhaltes von Glas b und c und aus dem Vergleiche dieses Werthes mit dem Gewichte des Alkoholniederschlages des Inhaltes von Glas a ergibt sich folgendes Resultat, woraus die Grösse der diastatischen Wirkung der Bluteiweisslösung klar wird:

Glas a (Glycogenlösung) 0,0492 g,

Glas b (Glycogen + Bluteiweiss ohne Kohlensäure) 0,0350 g,

Glas c (Glycogen + Bluteiweiss mit Kohlensäure) 0,0352 g.

Versuch 26b betrifft den Einfluss, welchen die Kohlensäure auf die diastatische Wirkung der Lösung von trockenem Eiereiweiss ausübt. Der Versuch wurde im Wasserbade bei 37° C. angestellt. In 3 Gläschen a, b und c wurden je 10 ccm 0,5 %iger Glycogenlösung eingefüllt; zu diesen wurden in Gläschen b und c je 5 ccm Lösung von trockenem Eiereiweiss zugesetzt. Der Inhalt von Gläschen c wurde mit Kohlensäure durchleitet; die bei Versuch 26a erwähnte Trübung der Flüssigkeit entstand dabei nicht.

In ein viertes Gläschen d wurden lediglich 5 ccm derselben Lösung von getrocknetem Eiereiweiss gefüllt. Nachdem der Versuch 6 Stunden gedauert hatte, wurde er abgebrochen; die Alkoholniederschläge des Inhalts sämmtlicher 4 Gläschen wurden in bekannter Weise hergestellt. Das Resultat der Wägung der Alkoholniederschläge des Inhalts dieser 4 Gläschen ergab

für Glas a (10 ccm 0,5 %iger Glycogenlösung) 0,0458 g,

für Glas b (10 ccm 0,5 %iger Glycogenlösung + 5 ccm Lösung von getrocknetem Eiereiweiss) 0,1002 g,

für Glas c (10 ccm 0,5 %iger Glycogenlösung + 5 ccm Lösung von getrocknetem Eiereiweiss + Kohlensäure) 0,1008 g,

für Glas d (5 ccm Lösung von getrocknetem Eiereiweiss) 0,0692 g.

Abzüglich des letzterwähnten Werthes von 0,0692 g von dem Gewichte des Alkoholniederschlages des Inhalts von Glas b und c und aus dem Vergleiche dieses Werthes mit dem Gewichte des Alkoholniederschlages des Inhalts von Glas a ergibt sich folgendes Resultat, woraus

sich die Grösse der diastatischen Wirkung der Lösungen von getrocknetem Eiereiweiss beurtheilen lässt:

Glas a (Glycogenlösung) 0,0458 g,

Glas b (Glycogen + getrocknetes Eiereiweiss ohne Kohlensäure) 0,0310 g,

Glas c (Glycogen + getrocknetes Eiereiweiss mit Kohlensäure) 0,0316 g.

Dass das diastatische Ferment des trockenen Eiereiweisses in diesem Versuch wirksamer war als das des Bluteiweisses im vorigen Versuch (26 a) könnte im Hinblick auf das umgekehrte Resultat von Versuch 25 befremdlich erscheinen. Indessen erklärt sich dieser scheinbare Widerspruch leicht dadurch, dass von der gleichen Menge des in Wasser nur schwer löslichen Bluteiweisses in der gleichen Zeiteinheit verschieden grosse Mengen in gleich grosser Menge von Flüssigkeit gelöst wurden, was sich aus der erheblichen Gewichtsdifferenz der Alkoholniederschläge von gleich grossen Quantitäten der filtrirten Lösungen des trockenen Bluteiweisses in den Versuchen 25 und 26 a zur Evidenz ergeben hat.

Versuch 26c betrifft den Einfluss, welchen die Kohlensäure auf die diastatische Wirkung der Lösung von frischem Eiereiweiss ausübte. Der Versuch wurde im Wasserbade bei 37° C. angestellt. In 3 Gläschen a, b und c wurden je 10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung eingefüllt; zu diesen wurden in Gläschen b und c je 5 ccm Lösung von frischem Eiereiweiss von der oben (S. 48) angegebenen Concentration zugesetzt. Der Inhalt von Gläschen c wurde mit Kohlensäure durchleitet. In ein viertes Gläschen d wurden nur 5 ccm derselben Lösung von frischem Eiereiweiss gefüllt. Nachdem der Versuch 8 Stunden gedauert hatte, wurde er abgebrochen. Die Alkoholniederschläge des Inhalts sämmtlicher 4 Gläschen wurden in bekannter Weise hergestellt. Das Resultat der Wägung der Alkoholniederschläge des Inhalts dieser 4 Gläschen ergab

für Glas a (10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung) 0,0464 g,

für Glas b (10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung + 5 ccm Lösung von frischem Hühnereiweiss) 0,1614 g,

für Glas c (10 ccm 0,5%iger Glycogenlösung + 5 ccm Lösung von flüssigem Eiereiweiss + Kohlensäure) 0,1638 g,

für Glas d (5 ccm Lösung von frischem Hühnereiweiss) 0,1282 g.

Abzüglich des letzterwähnten Werthes von 0,1282 g von dem Gewicht des Alkoholniederschlages des Inhalts von Glas b und c und aus dem Vergleiche dieses Werthes mit dem Gewichte des Alkoholniederschlages des Inhaltes von Glas a ergibt sich folgendes Resultat, woraus sich die Grösse der diastatischen Wirkung der Lösungen von flüssigem Hühnereiweiss beurtheilen lässt:

Glas a (Glycogenlösung) 0,0464 g,

Glas b (Glycogen + flüssiges Hühnereiweiss ohne Kohlensäure) 0,2033 g, Glas c (Glycogen + flüssiges Hühnereiweiss mit Kohlensäure) 0,0356 g.

Wir finden bei Prüfung und Vergleichung des vorstehenden Versuches in seinen 3 Abschnitten (No. 26a, b und c), dass die Lösungen des trockenen Blut- und Eiereiweiss, sowie des frischen Hühnereiweiss durch die Kohlensäure nur so wenig in ihrer diastatischen Wirkung gehemmt werden, dass man die angegebenen Differenzen sehr wohl auf die unvermeidlichen Versuchsfehler beziehen darf. Dies werden wir um so mehr thun müssen, als bei Controlversuchen sich ergab, dass auch diese minimalen zu Gunsten der hemmenden Kohlensäurewirkung sprechenden Differenzen nicht nur nicht constant sind, sondern dass man sogar in einer Reihe von Fällen findet, dass die Kohlensäure fördernd — freilich auch wieder nur ebenso wenig — auf die Umsetzung des Glycogens wirkt. Auch die mit dem Schüttelapparate (cf. S. 17) nach bekanntem Schema (cf. z. B. die Versuchsanordnung bei Versuch 3) mit den in Rede stehenden Eiweisslösungen angestellten Versuche, welche hier nicht ausführlicher mitgetheilt werden sollen, ergaben nicht den oben (S. 18) angeführten entsprechende Resultate, welche wir 1) bei diastatisch wirkenden Drüsensekreten, sowie 2) bei den aus ihnen und verschiedenen Organen des thierischen Organismus dargestellten Fermentglycerinlösungen und endlich 3) auch, worauf wir bald eingehen werden, beim Leberbrei constatiren können. Bevor wir die Besprechung der diastatischen Wirkung der Eiweiss- auf Glycogenlösungen verlassen, ist noch eine Frage zu entscheiden, nämlich die, ob und eventuell welche Bedeutung bei dieser Wirkung der durch Kohlensäure ausfällbare Antheil solcher Eiweisslösungen hat. Wenn man nämlich die Lösung von trockenem Bluteiweiss mit Kohlensäure durchleitet, ja sogar sofort, wenn man dieselbe in ein mit Kohlensäure gefülltes Glas einfüllt (vergl. Versuch 26a), entsteht eine Trübung, eventuell bei längerem Durchleiten der Kohlensäure setzt sich schliesslich ein nicht unbedeutender Niederschlag ab. Ein analoges Verhalten sieht man, wenn man die Lösung von frischem Hühnereiweiss mit Kohlensäure durchleitet, nur ist hier der sich bildende Niederschlag geringer. Durchleitet man nachher diese Flüssigkeiten mit atmosphärischer Luft, so löst sich der Niederschlag wieder auf. Auf diese Weise kann man abwechselnd einen Theil dieser Eiweisslösungen zur Fällung und zur Lösung bringen. Um die oben angeregte Frage zur Entscheidung zu bringen, wurde in einer in der beschriebenen Weise (cf. Versuch 25) hergestellten Bluteiweisslösung der durch Kohlensäuredurchleitung fällbare Antheil abgeschieden. Dieser abfiltrirte Niederschlag wurde in Wasser aufgeschwemmt und durch Durchleiten atmosphärischer Luft wieder gelöst. Mit je 5 ccm dieser beiden Lösungen

wurden nach dem aus Versuch 25 und 26 ersichtlichen Schema Controlversuche angestellt, um die diastatische Wirkung der Eiweisslösung nach Filtration des Kohlensäureniederschlags, sowie ferner die diastatische Wirkung des in der angegebenen Weise gelösten Niederschlags zu ermitteln. Diese zweimal gemachten Versuche ergaben, dass beide Lösungen eine gleich starke, als mittelmässig zu bezeichnende diastatische Wirkung entfalteten, denn im ersten Versuch entfiel auf die erste Lösung, im zweiten auf die zweite Lösung ein Plus von 0,0014, resp. 0,0004.

Es erübrigt jetzt noch über die Resultate zu berichten, welche die Versuche ergeben haben, die angestellt wurden, um

H) den Einfluss der Kohlensäure und einiger anderer schwacher Säuren, sowie auch den Einfluss der Schüttelbewegung sowohl auf die Wirkung des aus der Leber darstellbaren diastatischen Fermentes, als auch auf die Leber selbst

zu ermitteln.

Bereits durch eine im Jahre 1875 veröffentlichte Untersuchungsreihe, welche ich in Breslau gemeinsam mit Julius Müller über den Einfluss der Säuren und Alkalien auf das Leberferment (Lit.-Verz. No. 41, S. 679) unternommen hatte, ist der Nachweis geliefert worden, dass Säuren (wir benutzten Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und Milchsäure) auch in sehr bedeutender Verdünnung die Umsetzung des in der Leber enthaltenen Glycogens völlig hemmen, in noch grösserer Verdünnung sehr verlangsamen, und dass die saccharifizirende Wirkung des aus der Leber darstellbaren diastatischen Fermentes auf reine Glycogenlösungen durch Säuren in gleicher Weise beeinträchtigt wird. Ausserdem hatten wir bereits damals auch die übrigen in der Ueberschrift soeben aufgestellten Aufgaben ins Auge gefasst und sie zu lösen versucht. Von welchem Erfolge unsere damaligen Bestrebungen waren, werden wir bald erörtern.

Wie aus der Ueberschrift bereits ersichtlich ist, gliedert sich das Referat über diese Versuche in zwei Abtheilungen. Wir behandeln zunächst

a) den Einfluss, welchen die Kohlensäure auf das aus der Leber darstellbare diastatische Ferment ausübt.

Der hemmende, resp. lähmende Einfluss, welchen Mineral- und organische Säuren auch in sehr verdünnter Concentration auf das aus der Leber darstellbare diastatische Ferment haben, ist durch J. Müller's und meine vor mehr als einem Decennium ausgeführte Untersuchungen bewiesen. Ich werde auf diesen Gegenstand daher hier nicht weiter zurückkommen, sondern

nur einen der bestätigenden Versuche anführen, welche ich neuerdings zur Controle unserer früheren Angaben angestellt habe. Auf den Einfluss der Schüttelbewegung soll (sub II b) gelegentlich der Schilderung der mit der Leber selbst angestellten Versuche eingegangen werden. Es erübrigt also hier nur die Schilderung der Wirkung, welche die Kohlensäure auf das aus der Leber dargestellte diastatische Ferment ausübt. Wir — J. Müller und ich — hatten bereits in der erwähnten Arbeit dieser Frage unsere Aufmerksamkeit zugewandt. Das Ergebniss unserer zahlreichen Versuche haben wir (l. c. S. 682) in folgender Weise zusammengefasst: „Als wir Glycogenlösungen mit unserem Leberfermente in der Weise mit Kohlensäure in Verbindung brachten, dass wir mit dieser Mischung getränkte Glaswolle in Cylinder aufhingen, welche mit sorgfältig gewaschener Kohlensäure angefüllt waren, liess sich die Umsetzung des Glycogens in einer Reihe von Fällen so lange sistiren, als die atmosphärische Luft sorgfältig abgeschlossen blieb. Indessen war dieses Resultat kein constantes.“ Es lag demnach für mich die Aufgabe vor, über diese Frage aufs Neue Untersuchungen anzustellen und zuzusehen, ob es nicht gelänge, in der angegebenen Richtung constante Resultate zu erzielen.

Ich benutzte Leberfermente, welche theils nach der von v. Wittich angegebenen bekannten Methode (Lit.-Verz. No. 167, S. 339), theils nach der im Wesentlichen von J. Müller und mir schon früher angewandten Modifikation derselben dargestellt worden waren. Das von mir angewandte Verfahren besteht in folgendem: Die sehr fein zerkleinerte, schwach carbolisirte Leber wurde auf Glasplatten in gehörig dünnen Schichten ausgebreitet und bei ca. 37° C. vollständig getrocknet. Die getrocknete Leber wurde zerrieben mit Glycerin übergossen und mit demselben drei Tage lang digerirt. Hierauf wurde die Masse durch ein feinmaschiges Drathnetz colirt und dadurch die nachfolgende Filtration sehr erleichtert. Aus dem Filtrate wurde das diastatische Ferment durch Alkohol gefällt. Der dasselbe enthaltende flockige Niederschlag wurde mit Glycerin wieder aufgenommen und nochmals filtrirt. Das so erhaltene Ferment enthielt häufig, besonders aber das aus Kaninchenlebern dargestellte Ferment noch etwas Glycogen, desgleichen etwas Zucker und fast constant, wie die meisten übrigen bereits erwähnten diastatischen Fermentlösungen etwas Eiweiss. Von diesen Verunreinigungen lässt sich durch wiederholte Fällungen mit Alkohol aus der Lösung in Glycerin dieses Ferment mehr oder weniger befreien, natürlich unter jedesmaliger Einbusse eines Theils seiner diastatischen Wirkung. Ich habe übrigens mit dieser Methode in mehreren Fällen glycogen- und zuckerfreie und nur sehr wenig Eiweiss enthaltende wirksame diastatische Leberfermentlösungen erhalten. Jedoch relevirt für unseren Zweck auch diese geringe Verunreinigung der diastatisch wirkenden Leberfermentlösungen

mit Glycogen und Zucker durchaus nichts, wofern man nur, bevor man den Einfluss dieser Fermentglycerinlösungen auf Glycogen prüft, in keinem Falle versäumt, sich von dem Grade ihrer Reinheit zu überzeugen, was sowohl betreffs der Beimischung von Eiweiss, von Zucker sowie von Glycogen bekanntlich sicher und mühelos geschehen kann. Schnell genug wird übrigens das in den wirksamen Fermentglycerinextracten der Leber etwa noch enthaltene Glycogen in Zucker umgesetzt. Ist dies nicht der Fall, so ist der betreffende Glycerinleberauszug eben unwirksam und wird daher zu Versuchen mit Glycogenlösungen überhaupt nicht zu benutzen sein. Auch die häufige Beimischung von Zucker wirkt nicht störend auf die Beurtheilung der Versuchsergebnisse, wofern man bei diesen Versuchen nur nicht den gesammten nach der Einwirkung dieser Leberfermentlösungen auf Glycogen gefundenen Zucker ohne weiteres als aus diesem Glycogen entstanden ansieht, sondern durch die dem Versuch voranzuschickende Untersuchung den bereits in den Fermentlösungen vorhandenen Zucker in Abrechnung zu bringen vermag. Die Menge des in den Leberfermentlösungen etwa vorhandenen Eiweisses lässt sich leicht feststellen und es muss auch bei etwaiger quantitativer Bestimmung des Alkoholniederschlages die in den Fermentlösungen selbst vorhandene durch Alkohol fällbare Substanz in Abzug gebracht werden. Natürlich sind diese, sowie die sämmtlichen vorher mitgetheilten Versuche unter Einhaltung dieser sich ja von selbst verstehenden Cautelen angestellt worden. Man ersieht hieraus, dass es bei der erforderlichen Sorgfalt und der Eliminirung der vorhandenen Fehlerquellen durchaus keine Schwierigkeiten hat, den Einfluss festzustellen, welchen das in diesen Leberglycerinextracten enthaltene diastatische Ferment auf Glycogenlösungen hat, welche mit demselben zusammengebracht werden. Zur Darstellung dieses Fermentes wurden von mir die Lebern von Kaninchen, von Kälbern und von Hunden benutzt. Die Versuche nach der von Cohnheim angewendeten Methode ein wirksames Leberferment darzustellen, gaben kein zufriedenstellendes Resultat. Diese Methode (cf. Cohnheim, Lit.-Verz. No. 33, S. 251) besteht darin, das aus Leberbrei mit phosphorsaurem Kalk gefällte Ferment mit Wasser zu extrahiren.

Ich will an dieser Stelle nicht in die Discussion der Frage eintreten, ob es sich bei diesem aus der dem todten Thier entnommenen Leber dargestellten diastatischen Fermente um ein in dieser Drüse selbst gebildetes oder um ein im Blute derselben circulirendes aber an anderem Orte gebildetes Ferment handelt; ferner will ich hier zunächst noch unerörtert lassen, ob dieses Ferment ein bereits während des Lebens vorhandenes und wirksames oder ein erst nach dem Tode sich bildender Körper ist.

Ich werde im 1. Capitel des III. Abschnittes sub A dieser Arbeit auf diese Fragen zurückkommen.

Sicher ist so viel, dass sich aus der Leber der genannten Thiere durch die angegebene Methode in der Regel ein derartiges diastatisches Ferment extrahiren lässt, wenngleich bei verschiedenen Thieren in sehr verschiedener Menge. Es hatte den Anschein, als ob ceteris paribus der Gehalt an diastatischem Fermente in einem umgekehrten Verhältnisse zu dem Glycogengehalte der Leber steht; je mehr Glycogen, um so geringer die Ausbeute an Ferment. Diese Erfahrung kann man besonders oft bei Kaninchenlebern machen. Unter allen Umständen steht das Leberglycerinextract dem Pankreasglycerinextract in seiner diastatischen Wirkung erheblich nach. Es sei hier noch hervorgehoben, dass ich auch bei diesen wie bei meinen früheren mit J. Müller gemeinschaftlich angestellten Versuchen bestätigen konnte, was v. Wittich bereits vor uns angegeben hat, dass man nämlich aus der dem frisch getödteten Thiere entnommenen und sofort mit Glycerin digerirten Leber kein wirksames saccharifizirendes Ferment extrahiren kann, sondern dass dies erst geschehen kann, wenn die Leber einige Zeit an der Luft gelegen hat.

Einige der mit solchen diastatisch wirkenden Leberglycerinextracten angestellten Versuche mögen hier Platz finden:

Versuch 27. (Brütofen 35—37° C.)

In je 2 Reagensgläschen (a und b) wurden je 10 ccm einer 0,5 %igen Glycogenlösung eingefüllt. In jedes derselben wurden je 0,25 ccm eines gut diastatisch wirkenden Leberfermentes, welches nach der modifizirten v. Wittich'schen Methode dargestellt worden war, und welches sich als glycogen- und zuckerfrei erwies, eingefüllt. Der Inhalt von Gläschen b wurde nach der oben (S. 14) sub 1 angegebenen Methode mit Kohlensäure imprägnirt, der Inhalt von Gläschen a blieb frei von Kohlensäure. Derselbe war bereits nach 3½ Stunden vollkommen glycogenfrei, wasserklar und gab keine Jodjodkaliumreaktion, dagegen mit Fehling'scher Lösung gekocht eine reichliche Kupferoxydulausscheidung. Der Inhalt von Gläschen 2 (Kohlensäure) zeigte auch nach 24 Stunden nur eine geringe Veränderung, er opalescirte stark, gab mit Jodjodkaliumlösung eine starke, wenngleich etwas schwächere Reaktion, als eine gleichfalls 0,5 %ige Glycogenlösung, welche nicht mit diastatischem Fermente in Berührung gewesen war und beim Kochen mit Fehling'scher Lösung erhielt man lediglich eine gelbliche Verfärbung.

Dieser Versuch lehrt 1), dass man ein relativ gut wirkendes diastatisches Leberferment auch aus Kaninchenleber glycogen- und zuckerfrei erhalten kann; besonders gelang dies nach der oben angegebenen modifi-

cirten v. Wittich'schen Methode und bestätigt ferner 2) den enorm hemmenden Einfluss, welchen die Kohlensäure auch auf das diastatische Ferment der Leber hat.

Versuch 28. (Wasserbad, 37° C.)

In vier Reagensgläschen 1, 2, 3 und 4 wurden je 10 ccm einer 0,5°/$_0$igen Glycogenlösung eingefüllt, dazu wurden hinzugefügt je 0,2 ccm Leberglycerinextract, welcher aus der Leber eines Hundes, den Herr College Marmé mittelst Chlorkalium vergiftet hatte, nach der v. Wittich'schen Methode dargestellt worden war. Diese Leber war enorm blutreich. Es wurde zu dem Versuche der erste Glycerinauszug benutzt, welcher aus dem mit absoluten Alkohol digerirten und nach Abgiessung desselben getrockneten Leberbrei gewonnen worden war. Dieses Glycerinextract enthielt kein Glycogen, Spuren von Zucker und eine mässige Eiweissmenge. Die durch Alcohol absol. in 1 ccm dieses Glycerinextractes (mit 10 ccm Aq. destill. verdünnt) fällbare Substanz wog bei 100° C. getrocknet 0,0238 g; somit betrug das Gewicht des Alkoholniederschlages in je 0,2 ccm des hier verwendeten Leberglycerinextractes 0,00476 g. Dieser Werth wird bei Berechnung des Gewichtes des Alkoholniederschlages von dem Inhalte der Gläschen 1—4 in Abzug gebracht werden müssen. Der Inhalt der Gläschen 1 und 2 bestand lediglich aus 10 ccm Glycogenlösung und 0,2 g Leberglycerinextract. Der Inhalt von Gläschen 2 wurde aber mit Kohlensäure durchleitet nach der oben (S. 15) sub 3 angegebenen Methode. Zum Inhalt von Gläschen 3 wurde so viel Salzsäure von einem spez. Gewichte von 1,124 zugesetzt, dass derselbe davon 0,2 pro mille enthielt, zu dem Inhalt von Gläschen d so viel Milchsäure, dass in ihm gleichfalls 0,2 pro mille Milchsäure enthalten war. Zur Controle wurden in ein fünftes Gläschen 10 ccm 0,5°/$_0$iger Glycogenlösung + 0,2 ccm Glycerinum purissimum gefüllt. Der Versuch wurde nach 3stündiger Dauer abgebrochen, wobei der Inhalt von Gläschen 1 nur noch ganz geringe Jodjodkaliumreaktion zeigte, während Opalescenz und Glycogengehalt in den übrigen fünf Gläschen nahezu unverändert erschien. Es wurde nun nach der oben (S. 13) angegebenen Methode der Alkoholniederschlag des Inhalts sämmtlicher fünf Gläschen dargestellt und gewogen, wobei sich nach dem Abzuge von 0,00476 g bei dem Alkoholniederschlage von Glas 1—4, welche auf den Alkoholniederschlag von 0,2 ccm Leberferment entfallen — in Glas 5 war lediglich Glycerinum puriss. — folgende Resultate ergaben:

Der Alkoholniederschlag des Inhaltes von Gläschen

1 (Glycogen + Ferment) wog 0,02544 g,

2 (Glycogen + Ferment + Kohlensäure) wog 0,04424 g,

3 (Glycogen + Ferment + Salzsäure) wog 0,04504 g,

4 (Glycogen + Ferment + Milchsäure) wog 0,04464 g,
5 Glycogen + Glycerinum puriss.) wog 0,04960 g.

Dieser Versuch ergibt wiederum den exquisit hemmenden Einfluss der Kohlensäure auf die Wirkung des angewandten diastatischen Leberfermentes, in Folge dessen in der gegebenen Zeit dasselbe, ebenso wie unter dem Einflusse der in Anwendung gezogenen stark verdünnten Säuren (Salzsäure und Milchsäure, vergl. hierzu oben S. 25 u. 31, Vers. 4 und Vers. 11) nicht wesentlich mehr leistete als Glycerinum purissimum. Die diastatische Wirkung des Glycerin ist gleich Null. Es hätte von den 0,05 g Glycogen nach dem Trocknen bei ca. 100° C., sogar noch etwas weniger Glycogen zurückbleiben müssen, da, wie schon oben (S. 13) erwähnt wurde, unser lufttrockenes Glycogen dabei ca. 10% an Gewicht verlor. Diese Differenz erklärt sich aber daraus, dass das Glycogen, welches zur Anfertigung dieser Lösung benutzt worden war, nicht auf der Analysenwage, sondern auf der Apothekerwage abgewogen worden war. Durch diesen Versuch wird natürlich auch, wie bereits durch einige oben (s. Vers. 11 und 14) mitgetheilte, den Einfluss des Glycerin auf Glycogenlösungen erläuternde Wägungen die Angabe einzelner Beobachter hinfällig, dass das diastatische Leberferment eben nicht mehr leiste, als das Glycerin.

Ich wende mich nun zu der Mittheilung einiger Versuche, welche

b) den Einfluss erläutern, den einerseits die Kohlensäure, andererseits die Schüttelbewegung auf die Umsetzung des in der Leber enthaltenen Glycogens ausübt.

Nachdem durch die Untersuchungen von Cl. Bernard (Lit.-Verz. No. 12) die Zuckerbildung in der Leber erwiesen war, und die Beziehungen des von ihm und Hensen (cf. Verh. der Würzburger med. Gesellschaft 1856 und Virchow's Archiv. Bd. XI, S. 395) entdeckten Glycogens zur Zuckerbildung klar gelegt worden waren, wurde festgestellt, dass unter dem schnellen Verschwinden des Glycogens die Zuckerbildung in der Leber nach dem Tode rasch zunimmt. Auf die controverse Ansicht über die Zuckerbildung in der Leber aus noch andern Substanzen, als dem Glycogen, werde ich später (im III. Abschnitt, Cap. II) sub B zurückkommen. Die Untersuchungen von J. Müller und mir (vergl. oben S. 54) haben gelehrt, dass bei gewöhnlicher Temperatur die Umsetzung des im Leberbrei enthaltenen Glycogens durch sehr verdünnte Säuren verlangsamt, resp. ganz gehemmt werden kann. Es gelang uns, indem wir zu diesem angesäuerten Leberbrei 1% Carbolsäure hinzusetzten, selbst in starker Sommerhitze denselben Wochen, ja Monate lang zu conserviren, ohne dass das Leberglycogen umgesetzt wurde. Dass die Carbol-

säure dabei nicht die Umsetzung des Glycogen verhinderte, ergab sich daraus, dass der nicht in dieser Weise angesäuerte Leberbrei, welcher viel Glycogen enthielt (10,52%), in 1%iger Carbolsäurelösung conservirt, nach kurzer Zeit schon kein Glycogen mehr enthielt. Erst Concentrationen der Carbolsäure von 1 : 10 vermochten die Wirkung des Leberfermentes wahrscheinlich durch Eiweissgerinnung aufzuheben. Dass die stark verdünnten Säuren das die Fermentwirkung Hemmende waren, ergab sich daraus, dass, nachdem die carbolisirten angesäuerten Leberbreilösungen Monate lang ihr Glycogen bewahrt hatten, die Umsetzung des Glycogens sich nach einigen Tagen vollständig vollzog, wenn der Leberbrei schwach alkalisch gemacht wurde, vorausgesetzt natürlich, dass die Concentration der Säure keine so starke gewesen war, dass das Ferment vollständig ertödtet war, was ja auch die Kohlensäure vermag, wofern man sie auf diastatische Fermente zu stark einwirken lässt (vergl. oben S. 30, Vers. 9 und S. 41, Vers. 19). Sämmtliche Versuche, die J. Müller und ich früher mit Leberbrei angestellt hatten, welcher mit Kohlensäure durchleitet wurde, waren misslungen. Bevor ich zur Mittheilung einzelner von meinen mit der Leber selbst angestellten Versuchen übergehe, erscheint es nothwendig, einige Bemerkungen über die Methodik dieser Versuche vorauszuschicken, welche die oben (S. 9 und folgende) mitgetheilten Angaben ergänzen sollen.

Die Versuche wurden zunächst mit Lebern verschiedener Säugethiere, von Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden angestellt. Ich benutzte aber weiterhin nur die Lebern von Hunden, aus Gründen, auf welche ich noch später zurückkommen werde, und muss dies auch Allen denen, welche diese Versuche mit Erfolg wiederholen wollen, auf das dringendste empfehlen. Soviel mag hier nur bemerkt werden, dass die Versuche mit Leberbrei dann am promptesten verlaufen, wenn die Leber nicht allzureichlich Glycogen enthält, und wenn überdies der Fermentgehalt der Leber, der sich im Voraus ja gar nicht taxiren lässt, mit dem in ihr deponirten Glycogen in einem angemessenen und richtigen Verhältnisse steht. Ist der Fermentgehalt allzureichlich und der Glycogengehalt ein im Verhältniss zu spärlicher, so kann es geschehen, dass der Versuch zu schnell abläuft, und dass die Verhältnisse, auf welche es ankommt, daher in genügender Schärfe nicht festgestellt werden können. Ist der Fermentgehalt der Leber dagegen sehr spärlich und der Glycogengehalt ein übermässig grosser, wie es uns besonders häufig bei Kaninchen, bei Meerschweinchen, aber auch gelegentlich bei Hunden, so z. B. bei einem, welchen wir mit Fleisch und Glycerin mehrere Tage lang gefüttert hatten, begegnet ist, so zieht sich der Versuch so lange hin, dass inzwischen Zersetzungsprozesse im Leberbrei auftreten, welche mit einer so starken Säurebildung einhergehen, dass dadurch das Gelingen des Versuches gehindert wird:

denn, wie J. Müller's und meine Versuche gelehrt haben, hemmen schon relativ schwache Säuren die Umsetzung des Glycogens in der Leber. Die Versuche wurden mit Leberbrei angestellt. Die Verwendung von Leberstückchen ohne Zusatz von Flüssigkeit lieferte kein zufriedenstellendes Resultat und wurde deshalb nicht weiter fortgesetzt. Die Reaktion des von mir verwandten Leberbreies war sehr selten schwach alkalisch, sondern in der Regel theils neutral, theils auch eine Spur sauer. Natürlich können zu Versuchen, welche betreffs der Umwandelung des Glycogens in der Thierleber angestellt werden sollen, nur die Lebern benützt werden, welche überhaupt Glycogen enthalten. Es gibt aber bekanntlich Fälle, wo man selbst bei solchen Thieren, die in der Regel über einen starken Glycogengehalt der Leber verfügen, welchen man auch in vielen Fällen durch entsprechende Fütterung mit Kohlenhydraten beeinflussen kann, wider alles Erwarten sogar gar kein Glycogen findet. Ich habe solchen vollständigen Glycogenmangel in der Leber nicht nur bei einem Hunde, sondern auch mehrfach bei Kaninchen, sowie ferner bei einem Hahne beobachtet. Diese Thiere waren gleich anderen Thieren derselben Art, deren Leber oft einen sehr starken Glycogengehalt zeigt, gefüttert worden und hatten auch gut gefressen, ebenso wie ihr allgemeiner Ernährungszustand nichts zu wünschen übrig liess. Die Glycogenanhäufung in der Leber zeigt bei diesen Thierarten sehr viele anscheinend lediglich individuelle und keineswegs verständliche Schwankungen. Beiläufig will ich noch erwähnen, dass ich in den Lebern von 7 Hausmäusen, welche gemeinsam verarbeitet werden sollten, sich kaum eine Spur von Glycogen fand, das Filtrat des mit Salzsäure angesäuerten Leberbreies, dessen Albuminate mit Quecksilberjodidjodkalium gefällt worden waren, opalescirte zwar noch ein wenig, gab aber absolut keine Jodjodkaliumreaktion.

Eine Leber, welche nicht reichlicher Glycogen enthält als dem in derselben vorhandenem Quantum diastatischen Fermentes entspricht, ist die erste und vornehmlichste Bedingung für das Gelingen der hier zu schildernden Versuche. Leider kann man niemals im Voraus versichert sein, dass man diese Bedingungen in der Leber des betreffenden Versuchsthieres vereinigt findet. Am ehesten darf man das bei Hunden erwarten.

Der zu den Versuchen benutzte Leberbrei wurde in folgender Weise bereitet. Nachdem die Thiere durch Verbluten getödtet waren, wurde die Leber sofort in Arbeit genommen. Die zu dem Versuche nothwendige Quantität Lebersubstanz wurde auf der Apothekerwaage abgewogen und in einem durch längeres Auskochen vollkommen gereinigten Colirtuche mit den Fingern zerquetscht, wobei natürlich das in ein feines Muss verwandelte Leberparenchym durch die Maschen des Tuches durchgepresst

wurde. Durch diese einfache Prozedur gelingt die feinste Zerkleinerung der Leber am bequemsten. Besonders leicht zerquetscht sich die Leber von Kaninchen; die Leber von Hunden, besonders aber von Katzen ist etwas zäher, jedoch vollzieht sich die Zerkleinerung doch mühelos. Während das so entstehende Lebermuss durch das feinmaschige Colirtuch hindurchgepresst wird, bleibt von dem Lebergewebe sämmtliches Bindegewebe und überhaupt alle resistenteren Theile auf dem Colirtuche zurück. Das so präparirte Lebermuss wurde mit einer bestimmten abgemessenen Menge destillirten und sterilisirten Wassers verrieben und nochmals colirt, so dass der auf diese Weise erhaltene Brei, wie er zu den Versuchen verbraucht wurde, eine ziemlich dünnflüssige, mit feinsten Partikelchen Leberparenchym durchsetzte Masse darstellte. Die mikroskopische Untersuchung dieses Leberbreies ergab, dass er abgesehen von Blutkörperchen, feinkörniger Masse und freien Kernen auch völlig unversehrte Leberzellen in grösserer Zahl theils isolirt, theils zu Gruppen vereinigt enthielt. Die Leberzellen zeigen bei mikroskopischer Untersuchung ein schwach gekörntes, aber helles Protoplasma, erst bei genauerem Zusehen und schärferer Einstellung sieht man in denselben einen, bisweilen zwei ziemlich helle Kerne. Während in dem mit Wasser bereiteten Leberbrei die Leberzellen ein etwas gequollenes Ansehen zeigen, ist dies bei dem mit 0,6°/₀ Kochsalzlösung dargestellten Leberbrei nicht der Fall. Im Uebrigen aber bleibt das mikroskopische Bild unverändert. Wenn man nun von dem gehörig gemischten Leberbrei einzelne abgemessene Portionen wegnimmt, kann man mit Leichtigkeit und mit Sicherheit berechnen, was sich aus den Ergebnissen zahlreicher Versuche herausgestellt hat, wie viel von der zu dem Versuche verwandten Lebersubstanz in der betreffenden Portion verdünnten Leberbreies enthalten war, natürlich abzüglich des in dem Leberbrei nicht enthaltenen Bindegewebes der Leber und ihrer Gefässe, während das in der Leber enthaltene Blut selbstredend in den Leberbrei mit überging. Ich habe ausschliesslich mit solchem bluthaltigen Leberbreie gearbeitet, weil die Frage, ob das diastatische Ferment der Leber in dem Parenchyme derselben selbst gebildet wird, oder ob derselben dieses Ferment durch das Blut zugeführt wird, für die mich interessirenden Fragen, wenn überhaupt, so doch von einer äusserst untergeordneten Bedeutung war. Es genügt zu der Entscheidung derselben, dass in der Leber, gleichgiltig, ob in ihren Zellen oder in dem diese Drüse durchströmenden Blute eine grössere oder geringere Menge von diastatischem Ferment vorhanden ist, unter dessen Einflusse die Umwandlung des in der Leber deponirten Glycogens erfolgt.

Wenn man Leberbrei von der angegebenen Beschaffenheit — sei es bei Zimmertemperatur, sei es im Brütofen oder im Wasserbade bei ca.

37^0 C. — sich selbst überlässt, so sieht man, dass nach einer gewissen Zeit das Glycogen der Leber verschwindet. Ich bediente mich, um über das Fortschreiten der Umwandlung des Glycogens ein zuverlässiges Urtheil zu gewinnen, zweier Methoden, die in vielen Fällen neben einander angewendet wurden, von denen aber gelegentlich auch nur die eine oder die andere benutzt wurde.

Die erste dieser Methoden (A) besteht darin, dass von Zeit zu Zeit abgemessene Mengen des Leberbreies entnommen und durch Ansäuern mit Salz- oder Schwefelsäure und Zusatz von Quecksilberjodidjodkalium (wozu bei allen Versuchen die gleichen Quantitäten dieses Reagens verwandt wurden) enteiweisst wurden. Das Filtrat enthält das in dem Leberbrei enthaltene Glycogen. Freilich wird von demselben ein gewisser Bruchtheil in dem Quecksilberniederschlage zurückgehalten, indessen da bei den mit stets vollkommen gleichen Flüssigkeitsmengen und auch sonst nach ganz denselben Methoden angestellten Versuchen diese Fehlerquelle als eine in allen Fällen im Allgemeinen gleichmässige, und als eine dem Glycogengehalte des betreffenden Leberbreis entsprechende angesehen werden dürfte, was auch durch eine Reihe von Untersuchungen bestätigt wurde, so bekommt man auf diese Weise nicht nur ein approximatives Urtheil über die Menge des vorhandenen Glycogens, sondern man kann dieselbe bis zu einem gewissen Grade auch bestimmter schätzen, wofern man gleich dicke Schichten von Glycogenlösungen bekannter Concentration mit dem in der angegebenen Weise hergestellten Filtraten des enteiweissten Leberbreies betreffs der Intensität ihrer Opalescenz und Jodjodkaliumreaktion vergleicht. Es soll jedoch nicht unbemerkt bleiben, dass, wenn die Glycogenlösung so concentrirt ist, dass sie auch in dünnen Schichten ganz oder nahezu undurchsichtig wird, eine solche Schätzung selbst für den Geübten nicht mehr möglich ist. Bei schwächer concentrirten Glycogenlösungen aber kann man nach einiger Uebung sich eine relativ grosse Sicherheit in der Taxirung der Concentration der Glycogenlösungen aneignen. Unter allen Umständen darf man aber diese Methode, wie aus dem Mitgetheilten ersichtlich ist, lediglich als eine relativ exacte ansehen, welche indessen unter den angegebenen Modalitäten angestellt, in gewissen Grenzen sehr verwerthbare Resultate gibt. Wenn man nämlich, wie angegeben, nach gewissen Zwischenräumen in ganz gleicher Weise solche Filtrate von dem zu prüfenden Leberbrei anfertigt und dieselben mit einander vergleicht, so liefert der Grad der Opalescenz, verbunden mit der nach der oben angegebenen Methode angestellten Jodjodkaliumreaktion (vergl. oben S. 12) ein übersichtliches und im Allgemeinen, d. h. in der angegebenen Beschränkung auch richtiges und zuverlässiges Bild über den allmäligen Schwund des Glycogens in den daraufhin zu untersuchenden Leberbreien.

Die zweite Methode (B), deren ich mich bediente, um über das allmälige Verschwinden des Glycogens im Leberbrei ein Urtheil zu gewinnen und zwar das weitaus sicherste, welches man erhalten kann: eine Methode, mit welcher selbstredend die ersterwähnte, die ich meist zur vorläufigen Orientirung bei den Versuchen anwandte, nicht in Vergleich gestellt werden kann, ist die quantitative Bestimmung der in den abgemessenen Mengen von Leberbrei enthaltenen durch Alkohol fällbaren Kohlenhydrate. Ich wählte hierzu eine Methode, welche sich an die von Brücke (Lit.-Verz. No. 28, S. 217, vergl. auch Lit.-Verz. No. 29, S. 319), für die Darstellung des Leberglycogens angegebene anlehnt, welche letztere übrigens durch das von R. Külz sorgsam studirte Kaliverfahren (cf. Lit.-Verz. No. 91) ersetzt werden kann. Da es sich mir aber nicht nur um die Fällung und Bestimmung des Glycogens, sondern auch darum handelte, sämmtliche in starkem Alkohol fällbaren Kohlenhydrate auszufällen, wurde zu dem nach Säurezusatz (cf. S. 62) durch Quecksilberjodidjodkalium enteiweissten Leberbreie so viel Alkohol absolutus zugesetzt, bis keine Fällung derselben mehr erfolgte, der Zucker aber in Lösung blieb. Vor dem Zusetzen des Alkohols überzeugten wir uns von der vollständigen Fällung der Eiweisskörper dadurch, dass wir zu der Flüssigkeit noch etwas Quecksilberjodidjodkalium zusetzten. Der gehörig mit Alkohol ausgewaschene und bei 100° C. getrocknete Alkoholniederschlag wurde gewogen. Ist alles Glycogen aus der Leber verschwunden, so erhält man sowohl bei der ersterwähnten qualitativen Methode, als auch bei dieser quantitativen Bestimmung wasserklare Filtrate nach Enteiweissung des Leberbreies. Dieselben sind, wie — abgesehen von der mangelnden Opalescenz — die fehlende Jodjodkaliumreaktion ergibt, glycogenfrei, enthalten aber noch Achroodextrin oft in nicht unerheblicher Menge. Wir bestimmten dasselbe durch Ausfällung mit Alkohol quantitativ.

Bei jedem Versuche ist, bevor der Alkoholniederschlag gemacht wurde, bestimmt worden, ob das Filtrat des enteiweissten Leberbreies wasserklar, nicht mehr opalescirend war und keine Jodjodkaliumreaktion gab, oder ob es noch auf die Jodjodkaliumlösung wie Glycogenlösungen reagirte und wie diese opalescirte, so dass man ein Urtheil darüber gewann, ob der Alkoholniederschlag wie im ersteren Falle lediglich Achroodextrin oder wie im letzteren Falle daneben auch noch Glycogen enthielt. Eine quantitative Bestimmung jedes dieser beiden Kohlenhydrate, welche neben einander oft in derselben Flüssigkeit vorhanden waren, haben wir nicht versucht. Die Frage, ob und in wie weit sie überhaupt möglich ist, soll hier unerörtert bleiben. Die Entscheidung dieser Frage relevirt für die Lösung des uns hier vorliegenden Problemes nichts. Dagegen wurde in einer grösseren Reihe der Versuche neben der quantitativen Bestimmung der in

dem Leberbrei enthaltenen und durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate die in dem Leberbrei enthaltene Zuckermenge durch Titriren mit Fehling'scher Lösung bestimmt. Es ist nicht ganz einfach, den Leberbrei in der Weise zu präpariren, um beim Titriren mit dieser Lösung zuverlässige Resultate zu erzielen, ganz abgesehen von den Controversen, welche betreffs dieser Untersuchungsmethode immer noch existiren (vergl. die Literatur bei Lippmann, Lit.-Verz. No. 100, S. 53). Die verschiedenen Präparationsmethoden des Leberbreies, welche bisher angewendet wurden, um aus demselben eine zum Titriren mit Fehling'scher Lösung geeignete Flüssigkeit darzustellen, genügen dazu nicht. Obgleich einige Beobachter mit einer grossen Leichtigkeit über diesen Punkt hinweggehen, so dass man die Bestimmung des Zuckers im Leberbrei für etwas durchaus Leichtes halten möchte, scheue ich mich nicht einzugestehen, dass sie mir sehr viel Schwierigkeiten gemacht hat, und dass ich — worauf ich bald zurückkomme — oft nicht zu dem gewünschten Resultate, d. h. zu einer scharfen zufriedenstellenden Endreaktion mit dieser Methode gekommen bin. Dass solche Schwierigkeiten auch von andern Beobachtern empfunden worden sind, ergibt sich aus der Mannigfaltigkeit der Methoden, welche von den verschiedenen Untersuchern bei Präparirung des Leberbreies angewendet worden sind. Man vergleiche die von Pavy früher (Lit.-Verz. No. 122, S. 8) vorgeschlagene einfache Methode mit der complicirten (Lit.-Verz. No. 125, S. 61), welche er neuerdings empfohlen hat, was er sicher nicht gethan hätte, wenn er in seiner vorgeschrittenen Erkenntniss nicht von der Unzulänglichkeit der ersteren überzeugt gewesen wäre. Indessen will ich auf die verschiedenen Methoden und deren Kritik hier nicht weiter eingehen, sondern lediglich diejenige Methode referiren, bei welcher ich zuletzt selbst stehen geblieben bin, und welche mir wenigstens einige, weiter unten mitzutheilende brauchbare Resultate geliefert hat. Die genau abgemessenen Portionen von Leberbrei wurden durch ausgiebiges Kochen im Wasserbade in bekannter Weise enteiweisst, heiss filtrirt, und der auf dem Filter zurückbleibende Eiweissrückstand mit kochendem Wasser genügend ausgewaschen. Nach dem Erkalten des Filtrates wurde dasselbe tropfenweise so lange mit Bleiessig versetzt, bis kein Niederschlag mehr entstand. Der Niederschlag wurde abfiltrirt, der Rückstand sammt dem Filter wurde im Becherglase mit destillirtem Wasser angerührt, gründlich ausgewaschen, nochmals filtrirt und dieses Filtrat dem ersten hinzugefügt. Hierauf wurde das in der Flüssigkeit enthaltene Blei vollständig mit concentrirter Glaubersalzlösung ausgefällt, der Niederschlag abfiltrirt und nachher wie der Bleiessigniederschlag behandelt. Das nicht alkalische Filtrat wurde, wenn nöthig, auf dem Wasserbade eingeengt. Das Filtrat war wasserklar und zeigte bei Zusatz von Essigsäure und gelbem Blutlaugensalz keine Trübung.

Auf diese Weise wurde es in einer Reihe von Fällen möglich, Flüssigkeiten zu erhalten, mit denen die Titrirung mittelst Fehling'scher Lösung bequem ausgeführt werden konnte, mit denen man somit zu einem befriedigenden Resultate kam. Nicht selten aber gelang dies nicht, indem das Kupferoxydul sich nicht gehörig absetzte. Es gelingt hier ja wohl, durch den Zusatz von einigen Tropfen Zinkchlorid zu der kochenden Flüssigkeit, wie dies F. Meyer (Lit.-Verz. No. 109, S. 240) vorgeschlagen hat, zu bewirken, dass sich das bei der Ausführung der Reaktion entstandene Kupferoxydul schneller absetzt, indem durch das gebildete Zinkoxydhydrat alsdann das suspendirte Kupferoxydul mechanisch niedergerissen wird. Indesen geben diese Versuche doch nicht ein sicheres, völlig zufriedenstellendes Resultat, weil man nicht vermag, den Zeitpunkt scharf festzustellen, wo sämmtliches Kupferoxyd in Kupferoxydul umgesetzt ist. Was in einer nicht kleinen Zahl von Fällen ungeachtet der Einhaltung desselben Verfahrens bei der Bereitung des Leberbreies diese Schwierigkeiten macht, vermag ich nicht zu sagen; ich vermuthe, dass es sich unter diesen Umständen, wie manchmal auch beim diabetischen Harn um Mischungen von Kohlenhydraten handelt, welche die rasche Absetzung des entstandenen Kupferoxyduls hemmen und welche wir auch durch die angegebenen Fällungsmittel nicht aus der Lösung entfernen können. Eine andere Fehlerquelle bei dem Titriren des in dem Leberbrei enthaltenen Zuckers mittelst Fehling'scher Lösung, nämlich das Niederreissen einer gewissen Zuckermenge durch die schweren Bleiniederschläge relevirt, wofern nur die Oxydulabscheidung in prompter und zufriedenstellender Weise erfolgt, hier offenbar weit weniger. Es gelingt, durch energisches Auswaschen dieser Niederschläge den Zuckergehalt derselben auf ein Minimum zu vermindern, und da diese Versuche, wo es sich um Vergleichungen handelte, durchaus in derselben Weise ausgeführt wurden, und man jede dieser Titrirungen mehrfach wiederholte, so war diese Fehlerquelle, wofern sie überhaupt bestand, nicht nur eine minimale, sondern auch überall eine gleichmässige. Bei der Bestimmung des Zuckergehaltes der verarbeiteten Leberbreie habe ich die verbrauchte Menge der Fehling'schen Lösung niemals auf eine bestimmte Zuckerart berechnet, sondern nur angegeben, wie viel von der Fehling'schen Lösung verbraucht wurde, um das in ihr enthaltene Kupferoxyd mit Hilfe der reduzirenden Substanz der Flüssigkeit in Kupferoxydul umzuwandeln. Es geschah dies mit Rücksicht auf die oben (S. 7) mitgetheilten Erwägungen. Von der Bestimmung des in dem Leberbrei enthaltenen Zuckers durch Circumpolarisation musste Abstand genommen werden, weil die durch die weiter unten zu schildernden Versuchseinrichtungen bedingte Beschränkung der Quantität des für jeden Versuch zu verwendenden Leberbreis keine so grossen Zuckermengen ergab, um diese Untersuchungsmethode mit Nutzen ver-

wenden zu können. Uebrigens macht es für den uns interessirenden Zweck nichts aus, in die Controverse über die Natur des bei dieser Gelegenheit entstehenden Zuckers einzutreten. Es genügt dazu vollkommen der Nachweis, in welcher Ausdehnung unter verschiedenen Versuchsbedingungen, auf die ich sofort näher eingehe, die Umwandluug des in dem Leberbrei enthaltenen Leberglycogens in einfacher constituirte, leichter diffusible Kohlenhydrate unter dem Einflusse des in der Leber selbst enthaltenen umsetzenden Mediums erfolgt.

Es handelt sich hier zunächst um Versuche, bei denen bei Zimmertemperatur der Einfluss der Kohlensäure, sowie der Schüttelbewegung auf die Umsetzung des in dem Leberbrei enthaltenen Glycogens studirt wurde. Der Leberbrei wurde bei diesen Versuchen mit Kohlensäure nach der oben (S. 14 und 15) sub 1 und 2 geschilderten Methode imprägnirt. Es sei hierbei bemerkt, dass der mit Kohlensäure imprägnirte Leberbrei eine hellere Färbung annimmt, als der kohlensäurefreie. Ein Gleiches ist der Fall, wenn der Leberbrei mit Kohlensäure durchleitet wird. Auf die Veränderungen, welche der Leberbrei unter dem Einflusse der Kohlensäure erfährt, soll im 1. Capitel des III. Abschnittes sub B näher eingegangen werden. Die Schüttelbewegung wurde durch den oben geschilderten Apparat (vergl. S. 17) erzielt.

Einige Versuchsprotokolle werden zur Erläuterung der Ergebnisse dieser Versuche dienen.

Versuch 29. (Zimmertemperatur 15° C.)

10 g Meerschweinchenleber wurden zu 100 g Leberbrei verarbeitet (cf. S. 61 betreffs der Darstellung des Leberbreies). Derselbe war mässig glycogenhaltig. Von diesem Leberbrei wurden je 10 ccm in Reagensgläschen a und b eingefüllt. Der Inhalt von Gläschen b wurde mit Kohlensäure imprägnirt. Beide Gläschen wurden im Schüttelapparate geschüttelt. Controle nach 4 Stunden: Prüfung des Glycogengehaltes an je 3 ccm des Inhaltes von Gläschen a und b nach Methode A (cf. S. 62). Die Opalescenz der eiweissfreien Filtrate von a und b war nahezu gleich, dagegen gab a (keine Kohlensäure) kaum Jodjodkaliumreaktion, während b (Kohlensäure) bei Zusatz von Jodjodkaliumlösung deutliche rothe Färbung zeigte. Nach 4 Stunden wurde das Schütteln sistirt. Nach 10 Stunden wurden die Reste des Inhalts von Gläschen a und b auf ihren Glycogengehalt nach derselben Methode geprüft; a war wasserklar und zeigte keine Jodjodkaliumreaktion, b opalescirte noch stark und gab noch deutliche Jodjodkaliumreaktion, wenngleich dieselbe auch erheblich abgenommen hatte. Die Reaktion des Leberbreis, welche beim Anfange des Versuches neutral war, hatte im Verlaufe desselben sich durchaus nicht geändert.

Versuch 30. (Zimmertemperatur 15° C.)

Je 10 ccm Leberbrei, aus Hundeleber dargestellt (12,5 g Leber: 40 ccm dest. Wasser), in der S. 61 beschriebenen Weise, wurden in 4 langhalsige Flaschen (cf. oben S. 18) eingefüllt. Der Inhalt von Flasche 1 und 3 wurde nach der oben (S. 14) sub 1 angegebenen Methode mit Kohlensäure imprägnirt, der Inhalt von Flasche 2 und 4 blieb ohne Kohlensäure. Der Inhalt von Flasche 1 und 2 wurde geschüttelt (cf. oben S. 17), der Inhalt von Flasche 3 und 4 blieb in Ruhe stehen. Nach 7stündigem Schütteln wurde der Versuch unterbrochen, und nach Methode A (cf. S. 62) wurde der Inhalt sämmtlicher 4 Gläser auf ihren Glycogengehalt geprüft. Das Resultat war folgendes:

			Opalescenz:	Jodjodkaliumreaktion:
Glas 1	Schütteln	mit Kohlensäure	mässig, schwächer als 3.	ganz schwach.
„ 2	Schütteln	ohne Kohlensäure	wasserklar.	fehlt.
„ 3	Ruhe	mit Kohlensäure	am stärksten.	am stärksten.
„ 4	Ruhe	ohne Kohlensäure	ganz minimal.	fehlt.

Der Versuch konnte damit als beendet angesehen werden.

Versuch 31. (Zimmertemperatur zwischen 18—28° C.)

Je 15 ccm Leberbrei, aus Hundeleber dargestellt (15,0 g Leber: 60 ccm dest. Wasser), in der S. 61 beschriebenen Weise wurden in 4 langhalsige Flaschen (cf. oben S. 18) eingefüllt. Der Inhalt von Flasche 2 und 4 blieb ohne Kohlensäure, der Inhalt von Flasche 1 und 3 wurde nach der oben (S. 14) sub 1 angegebenen Methode mit Kohlensäure gefüllt. Der Inhalt von Flasche 1 und 2 wurde geschüttelt (cf. oben S. 17), der Inhalt von Flasche 3 und 4 blieb in Ruhe stehen. Nachdem 5 Stunden und 50 Minuten der Schüttelapparat thätig gewesen war, wurden zunächst je 5 ccm von dem Inhalte sämmtlicher 4 Flaschen nach Methode A (cf. oben S. 62) auf ihren Glycogengehalt geprüft. Es ergab sich dabei Folgendes:

			Opalescenz:	Jodjodkaliumreaktion:
Flasche 1	Schütteln	mit Kohlensäure	deutlich vorhanden, schwächer als bei 3 und 4.	vorhanden, aber schwächer als bei 3 und 4
— 2	Schütteln	ohne Kohlensäure	wasserklar bei durchfallendem, minimal opalescirend bei auffallendem Lichte.	fehlt.

			Opalescenz:	Jodjodkalium-reaktion:
Flasche 3	Ruhe	mit Kohlensäure	am stärksten	am stärksten
— 4	Ruhe	ohne Kohlensäure	schwächer als 3, stärker als 1	eine Spur schwächer als 3, aber stärker als 1.

Damit konnte der Versuch als abgeschlossen angesehen werden und die restirenden je 10 ccm in den 4 Flaschen wurden benützt, um nach Methode B (cf. oben S. 63) auf ihren Glycogengehalt resp. auf die Menge der in ihnen vorhandenen durch starken Weingeist fällbaren Kohlenhydrate geprüft zu werden. Das Resultat der quantitativen Bestimmung war vollkommen in Uebereinstimmung mit der qualitativen Schätzung. Von demselben Leberbrei, welcher zu vorstehendem Versuche verwandt worden war, enthielten, wie eine beim Beginn des Versuchs mit frisch bereitetem Brei ebenfalls nach der Methode B (cf. oben S. 63) ausgeführte Bestimmung ergab, 10 ccm 0,0795 g durch starken Alkohol fällbare Kohlenhydrate (bei 100° C. getrocknet). Dieselben waren bei Beendigung des Versuches in absteigender Reihe reduzirt auf

	es waren demnach umgesetzt von den durch Alkohol fällbaren Kohlenhydraten:
0,0430 g (Flasche 3, Ruhe mit Kohlensäure),	0,0365 g,
0,0350 g (Flasche 4, Ruhe ohne Kohlensäure),	0,0445 g,
0,0280 g (Flasche 1, Schütteln mit Kohlensäure).	0,0515 g,
0,0122 g (Flasche 2, Schütteln ohne Kohlensäure),	0,0673 g,

Versuch 32. (Zimmertemperatur 15° C.)

Je 15 ccm aus der Leber eines weissen Pudels dargestellten Leberbreis (16,5 g Leber: 60 ccm dest. Wasser) wurden zu diesem Versuche verwandt. Die Versuchsanordnung war im Uebrigen wie bei dem vorigen Versuche. Nachdem das Schütteln 5 Stunden und 55 Minuten angedauert hatte, wurden zunächst je 5 ccm von dem Inhalte sämmtlicher 4 Flaschen nach Methode A (cf. oben S. 62) auf ihren Glycogengehalt geprüft. Das Resultat war folgendes:

			Opalescenz:	Jodjodkalium-reaktion:
Flasche 1	Schütteln	ohne Kohlensäure	fehlt,	fehlt.
— 2	Schütteln	mit Kohlensäure	schwächer als 4,	schwächer als 4,
— 3	Ruhe	ohne Kohlensäure	eine Spur schwächer als 4,	eine Spur schwächer als 4,
— 4	Ruhe	mit Kohlensäure	am stärksten	am stärksten.

Die übrigen 10 ccm des Leberbreies in jeder der Flaschen 1—4 wurden nach Methode B (cf. oben S. 63) auf die Menge der in ihnen enthaltenen durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate untersucht. Vorher war nach derselben Methode festgestellt worden, dass 10 ccm frischen Leberbreies von demselben Hunde 0,0782 g durch starken Alkohol fällbare Kohlenhydrate (bei 100° C. getrocknet) enthielten. Die Menge derselben war bei Beendigung des Versuches in absteigender Reihe reduzirt auf:

	es waren demnach umgesetzt von den durch starken Alcohol fällbaren Kohlenhydraten:
0,0524 g (Ruhe mit Kohlensäure),	0,0258 g,
0,0402 g (Ruhe ohne Kohlensäure),	0,0380 g,
0,0224 g (Schütteln mit Kohlensäure),	0,0558 g,
0,0092 g (Schütteln ohne Kohlensäure)	0,0690 g.

Wir sehen hier dieselbe Skala wie in dem vorhergehenden Versuche. Dieser Versuch unterscheidet sich von dem vorhergehenden lediglich dadurch, dass der hemmende Einfluss der Kohlensäure bei dem nicht geschüttelten Leberbrei etwas stärker hervortritt: eine Differenz, welche ebenso leicht erklärlich als irrelevant ist, indem das Resultat des Versuches dadurch nicht alterirt wird. Zu bemerken ist noch, dass während in den früheren Versuchsprotokollen nur die Gewichte der noch vorhandenen, durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate angegeben wurden, in den beiden letzten Versuchsprotokollen auch die entgegengesetzte Werthe ergebenden Gewichte der bereits umgesetzten Kohlenhydrate mitgetheilt wurden. Während in den früheren Versuchen bei der Gegenwart von Kohlensäure sich grössere Zahlen ergaben, finden wir hier bei Gegenwart von Kohlensäure geringere Zahlen.

Ich darf wohl darauf verzichten, von einer Reihe gleichartiger Versuche hier noch mehrere anzuführen, welche sämmtlich das Gleiche beweisen, dass nämlich — das Vorhandensein der oben (S. 61) urgirten Versuchsbedingungen, welche als selbstverständliche bezeichnet werden müssen, vorausgesetzt — die Kohlensäure unter allen Umständen die Umsetzung des in der Leber vorhandenen Glycogens hintanhält, dass diese hemmende Wirkung der Kohlensäure aber herabgesetzt, jedoch durchaus nicht aufgehoben wird, wofern der mit Kohlensäure imprägnirte Leberbrei in Schüttelbewegung sich befindet.

Nachdem nun durch die vorstehenden bei Lufttemperatur angestellten Versuche das angegebene Resultat für den Leberbrei sichergestellt

war, traten weiterhin andere Fragen an uns heran. Zunächst musste untersucht werden, ob denn die Kohlensäure denselben Einfluss auf die Umsetzung des in der Leber enthaltenen Glycogens bei der Körpertemperatur hat; ferner war durch Versuche festzustellen, wie sich die Einwirkung der Kohlensäure auf den Leberbrei gestaltet, wenn man die oben (S. 15) sub 3 erwähnte Methode benutzt, welche bekanntlich darin besteht, die betreffende Flüssigkeit, also hier den Leberbrei mit Kohlensäure continuirlich zu durchleiten, statt denselben auf einmal mit einer grösseren Menge von Kohlensäure zu imprägniren. Wir werden sehen, dass sich der Leberbrei in dieser Beziehung nicht anders verhält, wie die Glycogenlösungen, welche mit den in den vorhergehenden Blättern (Abschnitt II, Cap. 2 A bis Ha) erwähnten diastatischen Fermentlösungen zusammengebracht und dann mit Kohlensäure durchleitet worden waren. Nur gewisse Eiweissarten (vergl. S. 53) nehmen in dieser Beziehung eine Ausnahmestellung ein. Ausserdem aber wurden gleichzeitig einige andere Punkte in Erwägung gezogen, welche zu einer Erweiterung der Leberbreiversuche führen, indem dieselben, wie weiterhin dargestellt werden soll, in verschiedener Weise modifizirt ausgeführt wurden.

Es ist bereits wiederholentlich (cf. Versuch 2 B, Versuch 6, Versuch 8, Versuch 19) darauf hingewiesen worden, dass, wofern die Einwirkung der Kohlensäure auf die Mischung von Glycogenlösungen und diastatisch wirkenden Fermentlösungen keine Tödtung, sondern lediglich eine Hemmung dieser Fermentlösungen bewirkt hatte, es möglich sei, die Wirkung dieser Fermentlösungen durch Durchleitung der mit Kohlensäure imprägnirten Mischungen mittelst atmosphärischer Luft wiederherzustellen. Es musste nun, vorausgesetzt dass die Kohlensäure im Leberbrei das die Umsetzung des Glycogens Hemmende ist, die Frage entstehen, ob es möglich sei, durch Entfernung der in dem Leberbrei vorhandenen Gase, und somit auch der Kohlensäure die Wirkung des diastatischen Ferments, d. h. die Umsetzung des in der Leber enthaltenen Glycogens zu beschleunigen. Freilich musste man sich sagen, dass bei der Präparation des Leberbreies nach der oben (S. 61) angegebenen Methode bereits ein gewisser Theil der in ihm enthaltenen Gase ausgetrieben worden sei, und dass daher der von seinen Gasen zu befreiende Leberbrei immerhin einen grossen Theil derselben bereits eingebüsst habe; ausserdem aber konnte man sich nicht verhehlen, dass die vollständige Entfernung der im Leberbrei noch vorhandenen Gase mit den uns zur Disposition stehenden bald zu erwähnenden Hilfsmitteln nicht wohl zu bewerkstelligen sein dürfte. Indessen erschien es doch von Interesse und von Werth, diesen Weg zu beschreiten, und wir benutzten zur Entfernung der Gase aus dem Leberbrei

zwei verschiedene Methoden, nämlich 1. die Luftdurchleitung des Leberbreies nach der oben (S. 16) angegebenen Methode, sowie 2. die Entgasung des Leberbreies durch Kochen desselben im luftverdünnten Raume. Zu diesem Behufe wurde der in einem Glase bei ca. 37° C. im Wasserbade aufbewahrte Leberbrei mit der Wasserluftpumpe in Verbindung gesetzt. Wenn nun dieselbe in Thätigkeit gesetzt und dabei die in dem Glase, welches den Leberbrei enthielt, vorhandene Luft rasch und stark verdünnt wurde, so gerieth der Leberbrei, ohne dass sich seine Temperatur erhöhte und ohne Schädigung seines Fermentgehalts in heftiges Sieden. Man erhielt den Leberbrei darin für eine gewisse Zeit, nachher wurde manchmal atmosphärische Luft zugelassen, manchmal wurde der Leberbrei noch länger im luftverdünnten Raume gehalten. Es wurden in dieser Richtung eine grössere Reihe von Versuchen mit Leberbrei und zwar sämmtlich im Wasserbade angestellt. Die Temperatur des Wasserbades war auf 37° C. regulirt. In dasselbe wurden drei Gläser aufgestellt, von denen jedes die gleiche Menge Leberbrei enthielt. Das eine dieser Gläser (A) blieb im Wasserbade ruhig stehen, der in ihm enthaltene Leberbrei diente zur Controle, weil aus den in demselben zu constatirenden Veränderungen des Glycogengehaltes der Effekt der Kohlensäuredurchleitung und der Entfernung der Gase des Leberbreies ersichtlich war. Der Leberbrei in dem zweiten Glase (B) nämlich wurde nach der oben (S. 15) sub 3 angegebenen Methode mit Kohlensäure durchleitet; der in dem 3. Glase (C) enthaltene Leberbrei wurde durch Luftdurchleitung oder durch Kochen im luftverdünnten Raume von den in ihm enthaltenen Gasen thunlichst befreit. Von Zeit zu Zeit stellte man durch Entnahme von Proben aus einzelnen oder allen drei Gläsern nach der oben (S. 62) sub A angegebenen Methode approximativ den Glycogengehalt des Leberbreies fest. Nachdem in einer dieser Proben der vollkommene oder fast vollkommene Schwund des Glycogens constatirt worden war, wurde der Versuch abgebrochen. Der Leberbrei in den drei Gläsern wurde hierauf gemessen, und dabei der etwa durch das Kochen im luftverdünnten Raume, und durch die Luft- und Kohlensäuredurchleitung entstehende, durch das Schäumen beim Kochen und das Aufwirbeln der Flüssigkeit bei der Durchleitung von Luft oder Kohlensäure bewirkte Verlust an Leberbrei festgestellt. Derselbe fiel bei der Kohlensäuredurchleitung, welche besonders im Vergleich mit der Luftdurchleitung mit geringerer Intensität erfolgte, auch entsprechend geringer aus, war aber auch im Allgemeinen kein erheblicher. Er betrug auf 50 ccm höchstens 1—1,5 ccm Flüssigkeit. Bei dem in Ruhe befindlichen, zur Controle dienenden Leberbrei fehlten natürlich derartige Verluste. Alsdann wurde an abgemessenen gleichgrossen Proben aus sämmtlichen drei Gläsern theils der Gehalt an 1.) durch starken Al-

kohol fällbaren Kohlenhydraten nach der oben (S. 63) sub B angegebenen Methode bestimmt, theils wurde 2.) nach der oben angegebenen Methode (S. 65) der Zuckergehalt durch Titriren mit Fehling'scher Lösung festgestellt. In einer Reihe von Fällen wurde Beides untersucht. An gleichgrossen Quantitäten des frischen Leberbreies war ebenfalls theils der Glycogen-, theils der Zuckergehalt, theils auch Beides beim Beginne des Versuches ermittelt worden. Ich lasse einige dieser Versuchsprotokolle hier folgen und führe zunächst 2 Versuche an, bei denen die *Entgasung des Leberbreies durch Kochen desselben in luftverdünntem Raume bewirkt wurde.*

Versuch 33.

Es wurden 100 g der 307 g wiegenden Leber eines weissen Pudels in der oben (S. 61) angegebenen Weise zu 300 ccm Leberbrei verarbeitet. Der Leberbrei röthete blaues Lacmuspapier sehr schwach. Die Bestimmung der durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate ergab beim frischen Leberbrei für 10 ccm desselben bei 100° C getrocknet 0,0214 g. Von demselben Leberbrei wurden je 60 ccm in Glas A zur Controle aufgestellt, in Glas B im luftverdünnten Raume $^1/_2$ Stunde lang bei 37° C. entgast, in Glas C mit Kohlensäure durchleitet.

Nachdem der Versuch 2 Stunden gedauert hatte, wurden jedem Glase je 3 ccm Leberbrei entnommen. Dieselben wurden nach Methode A (cf. oben S. 62) auf ihren Glycogengehalt geprüft. Das Resultat dieser Prüfung war bei Glas:

	Opalescenz:	Jodjodkaliumreaktion:
A (Controle)	schwächer als bei C, auch scheint A eine Spur stärker zu opalesciren als B.	schwächer als C und B,
B (Entgasen in luftverdünntem Raume bei 37° C.)		eine Spur schwächer als A.
C (Kohlensäuredurchleitung)	am stärksten, jedoch schwächer als eine in ganz gleicher Weise vor Beginn des Versuchs mit frischen Leberbrei hergestellte Probe.	am stärksten.

Nach einer weiteren Stunde wurde diese Probe in gleicher Weise wiederholt. Dieselbe ergab bei Glas:

	Opalescenz	Jodjodkaliumreaktion
A (Controle)	schwach, A jedoch stärker als B.	fehlt
B (Entgasen im luftverdünnten Raum bei 37° C.)		fehlt
C (Kohlensäuredurchleitung)	am stärksten, hat aber im Vergleich zur vorigen Probe etwas abgenommen	noch deutlich ausgesprochen.

Nach einer weiteren halben Stunde wurde diese Probe zum 3. Male angestellt. Dieselbe ergab bei Glas:

	Opalescenz:	Jodjodkaliumreaktion:
A (Controle)	ganz gering, ein Unterschied zwischen A und B ist nicht bemerkbar.	fehlt
B (Entgasen in luftdünntem Raum bei 37° C.)		
C (Kohlensäuredurchleitung).	am stärksten.	noch schwach vorhanden.

Der Versuch wurde jetzt nach 3½ stündiger Dauer abgebrochen und von je 10 ccm Leberbrei, (welcher in sämmtlichen Gläsern seine Reaktion nicht verändert hatte), die aus Glas A, B und C entnommen worden waren, wurde nach Methode B (cf. oben S. 63) die Menge der in ihnen enthaltenen, durch Zusatz von starkem Alkohol fällbaren Kohlenhydrate festgestellt.

Für die bei 100° C. getrockneten Niederschläge ergaben sich in den entnommenen 10 ccm Leberbrei in absteigender Reihe folgende Werthe:

	es waren demnach umgesetzt von den durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten
in Glas C (Kohlensäuredurchleitung) 0,0192 g,	0,0022 g
in „ A (Controle) 0,0086 g,	0,0128 g
in „ B (Entgasen im luftverdünnten Raume bei 37° C.) 0,0072 g.	0,0142 g.

Der Niederschlag der in starkem Weingeist fällbaren Kohlenhydrate war bei A und B nach 14 Stunden noch nicht vollständig erfolgt, es wurde deshalb und zwar mit Erfolg etwas Eisessig zur alkoholischen Flüssigkeit zugesetzt.

Versuch 34.

Es wurden 90 g der 265 g schweren Leber eines schwarzen Schäferhundes zu 300 ccm Leberbrei nach der oben (S. 61) angegebenen Methode verarbeitet. Dieser Leberbrei reagirte wie destillirtes Wasser.

Die Bestimmung der durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate ergab beim frischen Leberbrei für 10 ccm desselben bei 100° C. getrocknet 0,0410 g. Von demselben Leberbrei wurden im Wasserbade bei 37° C. je 50 ccm in Glas A zur Controle aufgestellt, in Glas B in dem in der angegebenen Weise hergestellten luftverdünnten Raume $2^3/_4$ Stunden lang bis zum Ende des Versuches bei 37° C. entgast und in Glas C mit Kohlensäure durchleitet. Nachdem der Versuch $1^1/_4$ Stunde gedauert hatte, wurden von dem Inhalte der Gläser A und C (Glas B befand sich unter Luftabschluss) je 3 Ccm Leberbrei entnommen. Dieselben wurden nach Methode A (cf. oben S. 62) auf ihren Glycogengehalt geprüft. Das Resultat dieser Prüfung war bei Glas:

	Opalescenz:	Jodjodkaliumreaktion:
A (Controle)	schwächer als bei C.	schwächer als bei C.
C (Kohlensäuredurchleitung)	ebenso stark opalescirend wie anfangs	stark.

Nach einer weiteren Stunde wurde diese Probe in derselben Weise wiederholt; es ergab sich im Inhalt beider Gläser (A und C) eine weitere Abnahme der Opalescenz und der Jodjodkaliumreaktion. Nach einer weiteren halben Stunde wurde die Probe nochmals wiederholt und zwar auch vom Inhalt von Glas B, nachdem der seither bestandene Luftabschluss aufgehoben worden war. Es ergab sich als Resultat derselben für Glas:

	Opalescenz:	Jodjodkaliumreaktion:
A (Controle)	schwächer als bei C., stärker als bei B.	schwächer als bei C.
B (Entgasen im luftverdünnten Raume bei 37° C.)	noch schwach vorhanden.	ganz schwach.
C (Durchleitung von Kohlensäure)	am stärksten.	am stärksten.

Der Leberbrei reagirte ganz schwach sauer und zwar in allen vier Gläsern in ganz gleicher Weise, nachdem die Kohlensäure, welche den Inhalt des Glases C imprägnirte, verflüchtigt war. Der Versuch wurde jetzt abgebrochen und von je 10 ccm des Leberbreies, welcher den Gläsern A, B und C entnommen worden war, wurden nach Methode B (cf. oben S. 63) durch quantitative Bestimmung die in ihnen enthaltenen, durch starken Weingeist fällbaren Kohlenhydrate festgestellt. Für dieselben ergaben sich bei 100° C. getrocknet in absteigender Reihe in den entnommenen 10 ccm Leberbrei folgende Werthe;

		es waren demnach umgesetzt von den durch starkem Alkohol fällbaren Kohlenhydraten:
in Glas C (Kohlensäuredurchleitung)	0,0352 g,	0,0058 g,
in Glas A (Controle)	0,0214 g,	0,0196 g,
„ B (Entgasen in luftverdünntem Raume bei 37° C.)	0,0122 g.	0,0288 g.

Diese letzten beiden Versuche (No. 33 und 34) lehren, abgesehen von dem hemmenden Einflusse, welchen die Kohlensäure auf die Umsetzung des Leberglycogens ausübt, dass die durch Kochen im luftverdünnten Raume bedingte Entgasung des Leberbreies auf die Umsetzung des Leberglycogens beschleunigend wirkt. Der sehr schwach sauren Reaktion, welche der Leberbrei im Verlaufe von Versuch 34 annahm, kann an diesem Resultate ein Antheil nicht zugeschrieben werden, das Resultat war das gleiche, wie bei Versuch 33, wo der Leberbrei eine alkalische Reaktion bis zum Schlusse bewahrt hatte. Wäre bei Versuch 34 die Reaktion stärker sauer geworden, so würde die Umsetzung des Glycogens behindert worden sein.

Ich schliesse hieran die Mittheilung einiger Versuche, bei welchen die Entgasung des Leberbreies durch Durchleitung von atmosphärischer, kohlensäurefreier und in Watte gewaschener also gereinigter Luft bedingt wurde.

Versuch 35.

Es wurden von der 221,5 g wiegenden Leber eines weissen Pudels 110 g zu 400 ccm Leberbrei nach der oben (S. 61) angegebenen Methode verarbeitet. Der Leberbrei reagirte wie destillirtes Wasser. Die Bestimmung der durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate ergab beim frischen Leberbrei für 20 ccm desselben, bei 100° C. getrocknet, 0,1564 g, gleichzeitig wurden mittelst Titrirens mit Fehling'scher Lösung nach der oben (S. 65) mitgetheilten Methode der Zuckergehalt des Leberbreies bestimmt. Es ergab sich, dass von der aus 40,0 ccm dieses Leberbreies dargestellten zuckerhaltigen Flüssigkeit 7,6 ccm Fehling'scher Lösung reduzirt wurden. Von demselben Leberbrei wurden je 90 ccm in Glas A, B und C eingefüllt. Glas A wurde zur Controle aufgestellt, die in Glas B befindlichen 90 ccm Leberbrei wurden mit atmosphärischer, von Kohlensäure befreiter und in destillirtem Wasser gewaschener Luft, und die in Glas C befindliche gleiche Menge Leberbrei aber mit Kohlensäure durchleitet. Sämmtliche 3 Gläser befanden sich im Wasserbade bei 37° C. Nachdem der Versuch $1^1/_2$ Stunden lang gedauert hatte, wurden von dem Inhalte der Gläser A und C und nach weiteren $1^1/_2$ Stunden von dem Inhalt der

Gläser A, B und C je 3 ccm Leberbrei entnommen. Dieselben wurden nach Methode A (cf. oben S. 62) auf ihren Glycogengehalt geprüft. Das Resultat dieser Prüfung war nach $1^1/_2$ stündiger Dauer des Versuches bei Glas:

	Opalescenz:	Jodjodkaliumreaktion:
A (Controle	stark, aber etwas schwächer als C,	etwas schwächer, als C.
C (Kohlensäure-durchleitung)	stark, ebensostark wie die beim Beginn des Versuchs angestellte gleichartige Probe.	stark, ebenso stark wie die beim Beginn des Versuches angestellte gleichartige Probe.

Das Resultat der Prüfung nach 3stündiger Dauer des Versuches ergab bei Glas:

	Opalescenz: Jodjodkaliumreaktion:
A (Controle)	schwächer als bei C. stärker als bei B.
B (Luftdurchleitung)	am schwächsten.
C (Kohlensäuredurchleitung)	am stärksten.

Ein analoges Resultat ergab dieselbe Prüfung nach weiteren $^3/_4$ Stunden, nur waren hier die geschilderten Veränderungen noch weiter fortgeschritten. Der Versuch, welcher $3^3/_4$ Stunden gedauert hatte, wurde nun abgebrochen. Die Reaktion des Leberbreies war bereits nach $1^1/_2$-stündiger Dauer des Versuches eine sehr schwach saure, hatte sich aber weiterhin nicht verändert. Sofort nach dem Abbrechen des Versuches wurden von je 20 ccm des den Gläsern A, B und C entnommenen Leberbreies nach Methode B (cf. oben S. 63) die Menge der in ihnen enthaltenen, durch starken Weingeist fällbaren Kohlenhydrate festgestellt. Diese Untersuchung ergab, dass in absteigender Reihe in den entnommenen 20 ccm Leberbrei (bei 100⁰ C. getrocknet) folgende Mengen von in starkem Alkohol fällbaren Kohlenhydraten vorhanden waren:

		es waren demnach umgesetzt von den durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten:
in Glas C (Kohlensäuredurchleitung)	0,0932 g	0,0632 g.
„ A (Controle)	0,0630 g	0,0934 g,
„ B (Luftdurchleitung)	0,0574 g	0,0990 g.

Es wurden nun weitere 40 ccm desselben Leberbreies aus jedem der 3 Gläser entnommen und in gleicher Weise wie am Anfange des Versuches der Zuckergehalt desselben bestimmt. Es ergab sich, dass von der aus den erwähnten 40 ccm Leberbrei dargestellten zuckerhaltigen Flüssigkeit und zwar in absteigender Reihe reduzirt wurden bei Glas:

		es waren also von der Fehling'schen Lösung mehr verbraucht als bei der Zuckerbestimmung anfangs:
B (Luftdurchleitung)	35 ccm Fehling'scher Lösung	27,4 ccm
A (Controle)	31 „ „ „	23,4 „
C (Kohlensäuredurchleitung)	18 „ „ „	10,4 „

Versuch 36.

Es wurden von der 444 g wiegenden Leber eines weissgelben mittelgrossen Hundes 100 g Leber zu 400 ccm Leberbrei nach der oben (S. 61) angegebenen Methode verarbeitet. Der Leberbrei reagirte wie destillirtes Wasser. Die Bestimmung der durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate ergab bei frischem Leberbrei für 20 ccm desselben, bei 100° C. getrocknet 0,1590 g. Gleichzeitig wurde mittelst Titrirens mit Fehling'scher Lösung nach der oben (S. 65) mitgetheilten Methode der Zuckergehalt des Leberbreies bestimmt. Es ergab sich, dass von der aus 40,0 ccm dieses Leberbreies dargestellten zuckerhaltigen Flüssigkeit 10,2 ccm Fehling'scher Lösung reduzirt wurden. Von demselben Leberbrei wurden je 90 ccm in Glas A, B und C eingefüllt. Glas A wurde zur Controle aufgestellt, die in Glas B befindlichen 90 ccm Leberbrei wurden mit atmosphärischer, von Kohlensäure befreiter, durch Watte filtrirter Luft und die in Glas C befindliche gleiche Menge Leberbrei wurde mit Kohlensäure durchleitet. Sämmtliche 3 Gläser befanden sich im Wasserbade bei 37° C.

Nachdem der Versuch 3 Stunden und 20 Minuten gedauert hatte, wurden von dem Inhalte der Gläser A, B und C je 3 ccm Leberbrei entnommen. Dieselben wurden nach Methode A (cf. oben S. 62) auf ihren Glycogengehalt geprüft.

Als Resultat dieser Prüfung ergab sich für Glas:

	Opalescenz:	Jodjodkaliumreaktion:
A (Controle)	schwächer als C, stärker als B.	ebenso
B (Luftdurchleitung)	am schwächsten	am schwächsten, aber noch deutlich vorhanden.
C (Kohlensäuredurchleitung)	am stärksten.	am stärksten.

Der Leberbrei in sämmtlichen 3 Gläsern röthete blaues Lakmuspapier ganz schwach und zwar alle 3 Leberbreie in gleicher Weise. Der Versuch wurde nun abgebrochen und sofort wurde von je 20 ccm des den Gläsern A, B und C entnommenen Leberbreies nach Methode B (cf. oben S. 63) die Menge der in ihnen enthaltenen, durch starken Wein-

geist fällbaren Kohlenhydrate festgestellt. Diese Untersuchung ergab bei 100° C. getrocknet in absteigender Reihe in den entnommenen 20 ccm Leberbrei folgende Werthe:

		es waren demnach umgesetzt von den durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten:
in Glas C (Kohlensäuredurchleitung)	0,1070 g	0,0520 g,
„ A (Controle)	0,0542 g	0,1058 g,
„ B (Luftdurchleitung)	0,0426 g	0,1164 g.

Ausserdem waren gleichzeitig weitere 40 ccm desselben Leberbreis aus jedem der 3 Gläser entnommen worden, deren Zuckergehalt in gleicher Weise wie beim Anfange des Versuches bestimmt wurde. Es ergab sich hierbei, dass von der aus dem letzterwähnten 40 ccm Leberbrei dargestellten zuckerhaltigen Flüssigkeit und zwar in absteigender Reihe reduzirt wurden bei Glas:

		es waren also von der Fehling'schen Lösung mehr verbraucht als bei der Zuckerbestimmung aufangs:
B (Luftdurchleitung)	42 ccm Fehling'scher Lösung	31,8 ccm
A (Controle)	38,8 „ „ „	28,6 „
C (Kohlensäuredurchleitung)	26 „ „ „	15,8 „

Diese beiden zuletzt mitgetheilten Versuche bestätigen wieder die die Umsetzung des Leberglycogens hindernde Einwirkung der Kohlensäure, woneben sich mit Sicherheit eine verminderte Zuckerbildung constatiren lässt. In allen 4 Versuchen tritt hervor, dass die Hemmung, welche die durch den Leberbrei durchgeleitete Kohlensäure veranlasst, grösser ist als die Beförderung, welche die Entfernung der Gase aus dem Leberbrei zu bewirken vermag. Es entspricht dies lediglich den Erwartungen, zu welchen man, wie ich oben (S. 71) hervorhob, bereits aus aprioristischen Gründen berechtigt sein durfte. Indessen will ich auf die hier in Frage kommenden Punkte an dieser Stelle noch etwas genauer eingehen. Da sowohl bei der Durchleitung des Leberbreis mit atmosphärischer Luft als auch beim Entgasen des Leberbreies im luftverdünnten Raume, wie oben (S. 72) angegeben wurde, ein wenn auch relativ kleiner Bruchtheil desselben in Verlust geräth, welchen wir stets durch Feststellung der bei Beendigung des Versuches vorhandenen Leberbreimenge bestimmten, so ist anzunehmen, dass die Entgasung des Leberbreies thatsächlich einen noch etwas grösseren Effekt, d. h. einen noch etwas geringeren Gehalt des Leberbreies an durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten, dagegen einen etwas erheblicheren Gehalt an Zucker bewirkt hatte, als bei der Untersuchung sich ergab. Indessen ist dadurch die relativ geringe Förderung der Glycogenumsetzung durch

die Entgasung des Leberbreies im Vergleiche mit der hochgradigen Hemmung des Glycogenumsetzung durch die Kohlensäuredurchleitung nicht erklärt. Es war dann ferner ins Auge zu fassen, welchen Einfluss die Durchleitung von der erheblich niedriger temperirten atmosphärischen Luft, welche beträchtlich hinter der Temperatur des Wasserbades (37⁰ C.), in welchem die Gläser mit dem Leberbrei standen, zurückblieb, auf die Umsetzung des Leberglycogens ausübt, d. h. ob die Abkühlung des Leberbreies den Effekt der Entgasung hindert. Die Vergleichung der Versuche No. 35 und 36, wo die Entgasung des Leberbreies durch Luftdurchleitung bewirkt wurde, mit den Versuchen No. 33 und 34, wo die Gase des Leberbreies durch Kochen desselben im luftverdünnten Raume entfernt wurden — wo also eine solche Abkühlung des Leberbreies auszuschliessen war, spricht entschieden nicht zu Gunsten der Annahme, dass die Abkühlung des Leberbreis im ersteren Falle von wesentlichem Belang gewesen sein könne.

Wir stellten, um die Frage noch bestimmter zu entscheiden, folgenden Versuch an. In zwei Gläser (A und B) von der ganz gleichen Beschaffenheit, wie sie zu den bald zu beschreibenden Rührversuchen benutzt wurden, füllte man je 60 ccm destillirtes Wasser. Die Gläser befanden sich beide unter vollkommen gleichen Verhältnissen im Wasserbade bei einer Temperatur von 36,5—37⁰ C. aufgestellt. Beim Beginne des Versuches betrug die Temperatur der Flüssigkeit in beiden Gläsern 35⁰ C. Es wurde nun durch Glas A 2 Stunden lang atmosphärische Luft aus dem Zimmer, in dem die Temperatur 22 bis 24⁰ C. betrug, in starkem Strome durchgeleitet. Am Ende des Versuches betrug die Temperatur in dem mit Luft durchleiteten Glase 33,5⁰ C., während die Temperatur der Flüssigkeit in dem in Ruhe stehenden Glase auf 35,25⁰ C. gestiegen war. Also auch die Temperaturerniedrigung in dem mit Luft durchleiteten Leberbrei fällt hier zum Mindesten nicht schwer in die Wagschale. Meines Erachtens dürfte der relativ geringe Effekt, welchen die Entgasung des Leberbreis, gleichgiltig ob sie durch Luftdurchleitung oder durch Kochen im luftverdünnten Raume bedingt wird, auf die Umsetzung des in demselben enthaltenen Glycogens ausübt, sich in sehr einfacher Weise erklären lassen. Die Glycogenumsetzung kann nämlich unter diesen Umständen, verglichen mit der Glycogenumsetzung, welche in dem in Ruhe befindlichen Leberbrei sich vollzieht, deshalb nur eine geringe Steigerung erfahren, weil, wie oben (S. 71) bereits angedeutet wurde, ein grosser Theil der Gase der Leber, vor Allem auch von der in derselben befindlichen Kohlensäure bei der Darstellung des Leberbreis, bei dem Zerquetschen der Leber, dem Anrühren mit Wasser, Coliren des Breies bereits entweichen konnte. Unser Leberbrei hatte bereits bei seiner Herstellung einen grossen Theil seines Kohlensäuregehaltes eingebüsst. Wenn gleich nun durch unsere

„Entgasungsmethoden“ dem Leberbrei ein weiterer Theil der in ihm enthaltenen Kohlensäure entzogen wurde, so können die mit dem so entgasten Leberbrei angestellten Versuche doch keinen vollständigen Einblick in die Wirkung gewähren, welche einerseits die in der Leber effectiv enthaltene Kohlensäuremenge, andererseits aber die vollständige Entfernung dieses Gases aus der Leber auf die Umsetzung des in ihr enthaltenen Glycogens hat. Angesichts aber des nicht zu leugnenden Einflusses der Entgasung des Leberbreis entsteht die Frage, ob denn die durch die von uns geübten Methoden bewirkte Entgasung des Leberbreis die doch mehr oder weniger beschleunigte Umsetzung des in ihm enthaltenen Glycogens veranlasse, oder ob nicht vielmehr durch die zur Entgasung des Leberbreies angewandten Proceduren, d. h. durch die bei der Luftdurchleitung und dem Kochen im luftverdünnten Raume entstehende Bewegung des Leberbreies der Umsetzung des Glycogens Vorschub geleistet werde. Ich glaube an der Hand unserer seitherigen Erfahrungen diese Annahme einfach von der Hand weisen zu dürfen; dazu war, wie wir aus unseren Schüttelversuchen mit Leberbrei (vergl. Versuch 29—32) wohl zu schliessen berechtigt sind, die Bewegung weder anhaltend noch intensiv genug. Obgleich die Kohlensäure den Leberbrei, wenn auch nicht mit derselben, so doch mit nahezu der gleichen Intensität durchströmte, mit der die atmosphärische Luft durch den Leberbrei in dem anderen Glase durchgeleitet wurde, so bewirkte die Kohlensäure doch stets die bemerkenswertheste Hemmung der Umsetzung des Glycogens, während unsere Schüttelversuche (l. c.) uns gelehrt hatten, dass beim „Schütteln mit Kohlensäure“ die Umsetzung des Glycogens rascher und intensiver erfolgte als bei „Ruhe ohne Kohlensäure“ (vergl. Vers. No. 30—32).

Um nun den Einfluss starker continuirlicher Bewegungen auf die Umsetzung des Leberglycogens bei gleichzeitiger Luft- und Kohlensäuredurchleitung bei Körperwärme kennen zu lernen, wurden eine Reihe anderer Versuche angestellt. Zu diesem Behufe konnte der Schüttelapparat (cf. S. 17) nicht wohl angewendet werden. Dieser Apparat gestattet weder die Durchleitung des Leberbreis, welcher in den an ihm befestigten Gläsern enthalten war, mit Luft oder Kohlensäure, noch kann dieser Schüttelapparat im Wasserbade oder im Brütofen aufgestellt werden. Es musste also, um die in Rede stehenden Versuche mit Leberbrei unter den angegebenen Modalitäten im Wasserbade und bei Körpertemperatur anstellen zu können, eine andere Versuchsanordnung gesucht werden. Es wurde zu diesem Behufe die Construction eines Rührapparates nöthig. Ich verdanke den Plan dazu und die Leitung der Ausführung desselben dem Chemiker Herrn Dr. phil. F. Runkel, welchem

ich dafür an dieser Stelle meinen besten Dank sage. Derselbe hat überdies die Freundlichkeit gehabt, diesen Rührapparat in seinen wesentlichen Theilen (vergl. Holzschnitte 1—4) zu skizziren, so dass an der Hand derselben die nachfolgenden Bemerkungen genügen werden, nicht nur dem Leser eine klare Vorstellung von Construction und Wirkungsweise dieses Apparates zu geben, sondern dass es auch für Jeden auf diese Weise durchaus keine Schwierigkeiten hat, für etwaige Nachprüfungen sich einen gleichen Apparat construiren zu lassen. Ist derselbe sorgfältig ausgeführt und aufgestellt, so arbeitet er tadellos und gestattet überdies auch, ebenso wie der Merkel'sche Schüttelapparat (vergl. oben S. 17) eine vielseitige Verwendung bei experimentellen Arbeiten.

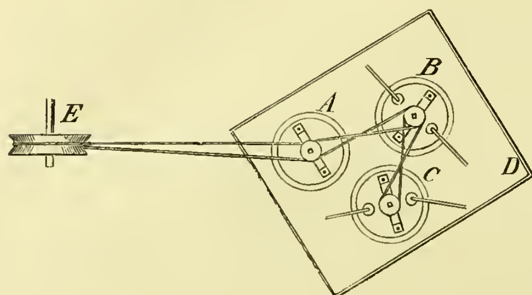
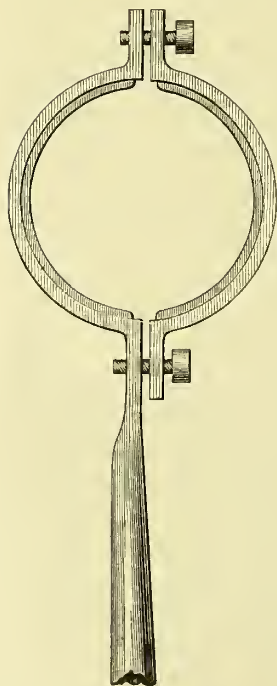


Fig. 1.


Fig. 2.
$^1/_2$ der natürl. Grösse.

Dieser Rührapparat besteht im Wesentlichen aus drei cylindrischen Glasgefässen mit Holzstopfen und Rührwerk. Diese Glasgefässe sind, wie in Fig. 1 in Horizontalprojection angedeutet ist, angeordnet. Bei A findet sich das Gefäss, in welchem der Leberbrei einfach gerührt wird, bei B befindet sich das Gefäss, in welchem der Leberbrei gerührt, ausserdem aber mit atmosphärischer Luft durchleitet wird, um die in ihm noch enthaltenen Gase zu entfernen, und bei C endlich befindet sich das Gefäss, in welchem der Leberbrei gerührt und mit Kohlensäure in der oben (S. 15) sub 3 angegebenen Weise durchleitet wird. Diese 3 Glascylinder werden mittelst Klemmen (Fig. 2), welche die Holzstopfen umschliessen, und deren langes freies Ende in eine Doppelmuffe eingefügt wird, sämmtlich an ein und demselben Stativ in der in Fig. 1 bezeichneten Anordnung so befestigt, dass das Ganze in ein Wasserbad von entsprechender Tiefe — in welchem das Wasser während

des Versuches auf Körpertemperatur gehalten wurde — hineinpasst. Der Stil dieser auf Figur 2 abgebildeten Klemmen läuft rund zu und muss zweckentsprechend lang hergestellt werden. E in Figur 1 bezeichnet die Triebwelle eines genau regulirten Motors. Bei der Ausführung dieser Versuche wird der zu den bereits mitgetheilten Schüttelversuchen benutzte F. Merkel'sche Wassermotor (cf. S. 17) mit horizontaler Axe und ausgiebigem Nutzeffekt in Anwendung gebracht, nachdem selbstredend die Messingscheibe und der an derselben befestigte Metallstab von der Triebwelle des Apparates entfernt worden war. Statt dieser Scheibe wurde an der Triebwelle des Wassermotors die auf Fig. 1 bei E angegebene Riemenscheibe befestigt.

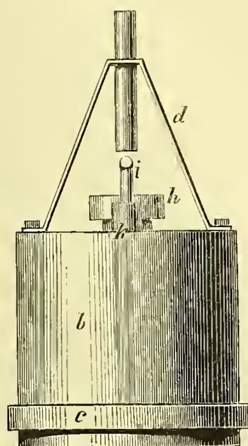


Fig. 3.
½ der natürl. Grösse.

Was nun die Beschaffenheit der einzelnen Rührcylinder resp. die Armirung derselben anlangt, so stellt Fig. 4 in halber natürlicher Grösse einen Längsdurchschnitt durch den Rührcylinder B (siehe Fig. 1) dar, Fig. 3 gibt die Seitenansicht des Stopfens. Der aus Weissbuchenholz gedrehte Holzstopfen (b), welcher in dem Glascylinder (Fig. 4a) etwas spielt, ist am unteren Ende mit einer etwa 2 mm tiefen, 5—6 mm breiten Nuthe versehen, in welche ein Gummiring (Fig. 3c) von viereckigem Querschnitte und etwa 4—5 mm Dicke derart hineinpasst, dass beim Einbringen des Stopfens in den Glascylinder ein im allgemeinen zufriedenstellender, aber kein vollkommen luftdichter Verschluss (s. u.) an dieser Stelle hergestellt ist. Auf dem Stopfen ist ein aus Messing gearbeiteter, mit Führung versehener kleiner Rührbock (Fig. 3d) befestigt, der den in eine Hülse (Fig. 4e) von viereckigem Querschnitte eingenieteten Glasrührer (Fig. 4f) trägt, durch dessen Umdrehungen der Leberbrei continuirlich und stark durchgerührt werden kann. Dieser Glasrührer geht ferner durch die Stopfbüchse (Fig. 4g), deren Packungsmaterial zweckmässig gewöhnlicher Spirituslampendocht bildet, welcher mit einer Mischung von Paraffin und Talg durchtränkt ist. Die Packung kann durch eine Schraube (Fig. 4h), die ebenfalls aus Holz gefertigt ist, fest angetrieben werden. Die Röhren i, und i,, (Fig. 4) mit den Stopfen k dienen zum Durchsaugen der Luft, wobei mit i,, eine Wasserluftpumpe, mit i, — wofern die Luft aus dem Zimmer entnommen wurde — ein Apparat zum Reinigen der Luft von Kohlensäure in Verbindung gebracht wurde. Wurde die zum Durchleiten des Leberbreis verwendete Luft aus dem Freien entnommen, so wurde dieser Apparat nicht angewendet, und die durch eine bis vor das

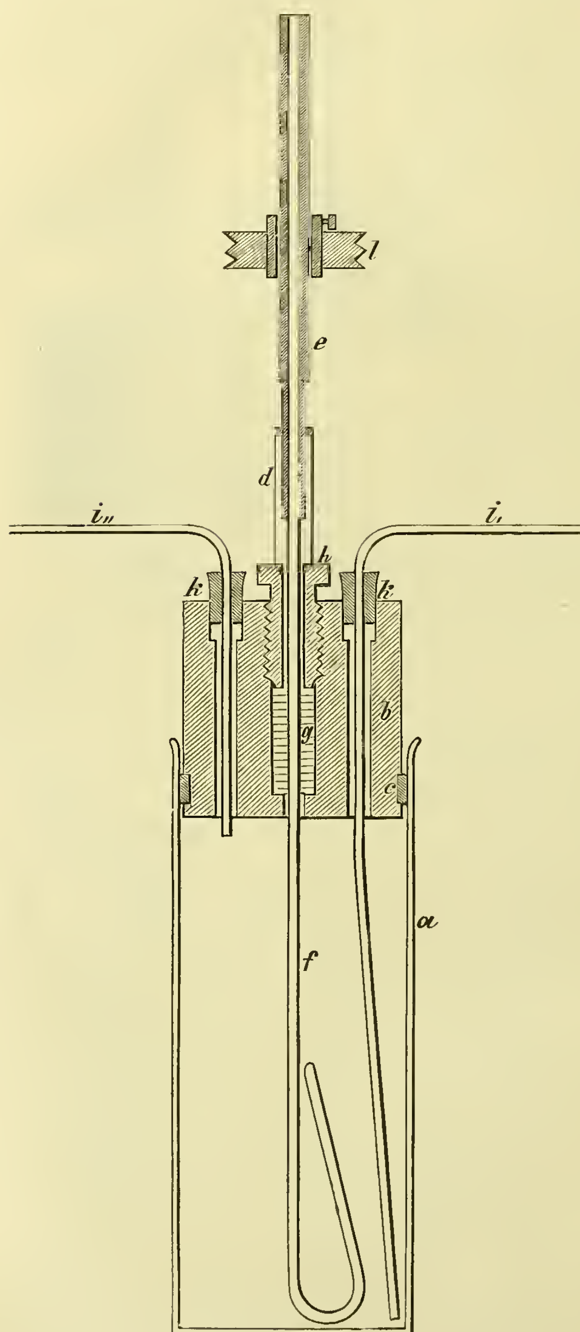


Fig. 4.

Fenster geführte Glasröhre angesaugte Luft lediglich durch Durchleiten durch eine Schicht reiner Watte filtrirt. Der Apparat zur Entfernung der Kohlensäure der Luft besteht aus einer mit Natron- oder Kalilauge (1 : 2) gefüllten Waschflasche und einer U-Röhre, welche mit Stückchen von Aetzkali gefüllt ist. Letztere steht dem Rührcylinder B (Fig. 1) zunächst. Bevor die Luft in den Apparat eintritt, lässt man dieselbe noch eine Schicht Watte, die ebenfalls in einer U-Röhre sich befindet, sowie eine im Wasserbade, worin der ganze Apparat aufgestellt ist, befindliche und mit den Röhren i, des Glases B verbundene Waschflasche passiren. Auf der viereckigen Hülse e (Fig. 4) befindet sich eine mit 2 Nuthen versehene, beliebig verschiebbare Riemenscheibe (l). Die Rührcylinder A und C (Fig. 1) sind im Grossen und Ganzen

ebenso beschaffen wie der Rührcylinder B, wie ihn Fig. 4 zeigt, mit dem Unterschiede, dass bei A die Röhren i, und i in Wegfall kommen, und dass bei C (Kohlensäuredurchleitung) die Packung (g) der Stopfbüchse überflüssig wird, da die Kohlensäure, welche den Leberbrei durchströmt hat, völlig frei und ungehindert entweichen soll. Bei dieser Gelegenheit muss übrigens bemerkt werden, dass ein vollständig luftdichter Verschluss dieser Glascylinder nicht erzielt werden konnte. Es ergab sich dies einfach daraus, dass in demselben die Luft nicht so weit verdünnt werden konnte, um den Leberbrei in denselben bei 37⁰ C. zum Kochen zu bringen. Die Treibschnüre bestehen aus etwa 2—3 mm starken Lederriemchen von rundem Querschnitt.

Die mit diesem Rührapparate angestellten Versuche mit Leberbrei wurden im Uebrigen in ganz analoger Weise wie die Versuche, welche oben (S. 73 u. folg.) berichtet worden sind, angestellt. Ich lasse hier einige Versuchsprotokolle folgen, aus denen die Resultate dieser Versuche sich ergeben werden.

Versuch 37.

Es wurde die 184 g wiegende Leber eines kleinen Hundes, welcher durch Verbluten getödtet worden war, zu 450 ccm Leberbrei nach der oben (S. 61) angegebenen Methode verarbeitet. Der Leberbrei reagirte wie destillirtes Wasser. Die Bestimmung der durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate ergab für 20 ccm frischen Leberbreis bei 100⁰ C. getrocknet 0,0798 g. Von demselben Leberbrei wurden je 90 ccm in Glas A (Rühren), B (Rühren und Luftdurchleitung — die Luft wurde aus dem Freien entnommen und durch Watte filtrirt, die Temperatur derselben betrug 20⁰ C. — und C (Rühren und Kohlensäuredurchleitung) des eben beschriebenen Rührapparates eingefüllt. Nachdem das Rührwerk 25 Minuten in Thätigkeit gewesen und die Luft- resp. Kohlensäuredurchleitung auch so lange gedauert hatte, wurde der Versuch, welcher im Wasserbade bei 38,5—39⁰ C. angestellt worden war, abgebrochen. Der Leberbrei reagirte jetzt eine Spur sauer. Sofort nach dem Abbrechen des Versuches wurden je 20 ccm von dem in den Gläsern A, B und C enthaltenen Leberbrei entnommen und nach Methode B (cf. oben S. 63) die Menge der in ihm enthaltenen durch starken Weingeist fällbaren Kohlenhydrate festgestellt. Da auch nach 24stündigem Stehen die Kohlenhydrate aus den alkoholischen Flüssigkeiten nicht vollständig ausfielen, wurden zu jeder derselben zwei Tropfen concentrirter Kochsalzlösung hinzugefügt, wonach das Ausfallen der in starkem Alkohol fällbaren Kohlenhydrate prompt erfolgte. Diese Untersuchung ergab, dass in absteigender Reihe in den zur Untersuchung entnommenen

20 ccm Leberbrei — bei 100° C. getrocknet — folgende Mengen von durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten enthalten waren:

		es waren demnach umgesetzt von den durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten:
in Glas C (Rühren + Kohlensäuredurchleitung)	0,0396 g	0,0402 g
in „ B (Rühren + Luftdurchleitung)	0,0322 g	0,0476 g
in „ A (Rühren)	0,0318 g	0,0480 g

Ausser den 20 ccm Leberbrei, welche zur quantitativen Bestimmung der durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate verwandt wurden, wurden gleichzeitig von dem Inhalte aller 3 Gläser je 3 ccm Leberbrei entnommen. Dieselben wurden nach der Methode A (cf. oben S. 62) auf ihren Glycogengehalt geprüft, wobei sich ergab, dass das enteiweisste Filtrat des mit Kohlensäure durchleiteten und ausserdem gerührten Leberbreis am stärksten opalescirte und auch noch schwache Jodjodkaliumreaktion zeigte. Dieselbe wurde bei dem in gleicher Weise behandelten Filtrate des lediglich gerührten, sowie des gerührten und ausserdem mit Luft durchleiteten Leberbreis vermisst. Demgemäss war auch die Opalescenz der letzterwähnten beiden Filtrate schwächer, als die des ersterwähnten gerührten und mit Kohlensäure durchleiteten Leberbreis und zwar opalescirte das Filtrat des gerührten und überdies mit Luft durchleiteten Leberbreis eine Spur weniger als das des lediglich gerührten Leberbreis.

Versuch 38.

Es wurden von der 266,5 g wiegenden Leber eines mittelgrossen, durch Verbluten getödteten Hundes, 180 g zu 320 ccm Leberbrei nach der oben (S. 61) angegebenen Methode verarbeitet. Der Leberbrei reagirte eine Spur sauer. Die Bestimmung der durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate ergab für 40 ccm frischen Leberbreis bei 100° C. getrocknet 0.148 g. Von demselben Leberbreie wurden je 60 ccm in Glas A (Rühren), B (Rühren und Luftdurchleitung — die Temperatur der aus dem Freien entnommenen, durch Watte filtrirten Luft betrug 17,5° C. — und C (Rühren und Kohlensäuredurchleitung) des beschriebenen Rührapparats eingefüllt. Ausserdem wurden in ein 4. Glas (D), welches daneben in dem Wasserbade, in dem der Versuch ausgeführt wurde, aufgestellt worden war, 60 ccm Leberbrei eingefüllt. Dieselben blieben ruhig stehen, d. h. sie wurden weder gerührt, noch mit Luft, noch mit Kohlensäure durchleitet. Nachdem das Rührwerk 40 Minuten in Thätigkeit gewesen und die Luft, resp. Kohlensäuredurchleitung ebenso lange gedauert hatte, wurde der Versuch abgebrochen, welcher

bei einer Wasserbadtemperatur von 39° C. ausgeführt worden war. Der Leberbrei reagirte bei der Beendigung des Versuches in sämmtlichen 4 Gläsern gleich, nachdem die Kohlensäure, welche den Inhalt des Glases C imprägnirte, verflüchtigt war, und zwar eine Spur saurer, als beim Beginne des Versuches. Sofort nach dem Abbrechen des Versuches wurden je 40 ccm von dem in den Gläsern A, B, C und D enthaltenen Leberbrei entnommen und nach Methode B (cf. oben S. 63) die Menge der in ihm enthaltenen, durch starken Weingeist fällbaren Kohlenhydrate bestimmt. Da auch nach 24stündigem Stehen die Kohlenhydrate nicht vollständig ausfielen, wurden zu jeder Flüssigkeit je 5 Tropfen concentrirter Kochsalzlösung hinzugefügt. Diese Untersuchung ergab, dass — bei 100° C. getrocknet — in absteigender Reihe in den zur Untersuchung entnommenen 40 ccm Leberbrei folgende Mengen von den durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten enthalten waren, nämlich:

	es waren demnach umgesetzt von den durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten:
in Glas D (Ruhe) 0,0926 g	0,0554 g
in „ C (Rühren + Kohlensäuredurchleitung) 0,0828 g	0,0652 g
in „ B (Rühren + Luftdurchleitung) 0,0784 g	0,0696 g
in „ A (Rühren) 0,0742 g	0,0738 g

Ausser den 40 ccm Leberbrei, welche zur quantitativen Bestimmung der durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate verwandt worden waren, wurden gleichzeitig von dem Inhalte aller 4 Gläser je 3 ccm Leberbrei entnommen. Dieselben wurden nach der Methode A (cf. oben S. 62) auf ihren Glycogengehalt geprüft, wobei sich ergab, dass die Jodjodkaliumreaktion nur noch in den enteiweissten Filtraten des Inhalts von Glas C und D vorhanden war, dagegen opalescirte das Filtrat des enteiweissten Inhalts sämmtlicher 4 Gläser und zwar opalescirte C und D am stärksten.

Als Facit aus diesen beiden Versuchen (Nr. 37 und 38) ergibt sich, dass *das einfache Rühren des Leberbreis die Umsetzung des Leberglycogens nicht nur in der gleich grossen, sondern sogar in grösserer Intensität befördern kann, als wenn der Leberbrei gleichzeitig mit dem Rühren auch noch mit atmosphärischer Luft durchleitet wird.* Die Differenzen waren gering, aber doch constant vorhanden. Die Deutung ist meines Erachtens keine schwierige. Da, wie erwähnt, ein vollkommen luftdichter Verschluss der Gläser nicht erreicht werden konnte, so konnte bei dem Rühren des Leberbreis ein Theil der in demselben noch enthaltenen Kohlensäure sowohl in dem einfach gerührten, als auch in dem ausserdem mit atmosphärischer Luft durchleiteten Leberbrei entweichen. Ich halte es für das Wahrschein-

lichste, dass auch die Durchleitung der kühleren Luft (17,5—20° C.) durch den in Glas B befindlichen Leberbrei die Umsetzung des Glycogens etwas hintangehalten hat. Aus Versuch Nr. 38 ergibt sich, einen wie erheblichen Einfluss das Rühren des Leberbreis an und für sich hat, wenn man die Zahlen 0,0742 g und 0,0926 g mit einander vergleicht. Die letzte Zahl bezeichnet den Gehalt an durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten in 40 ccm des in Ruhe befindlichen, die erste Zahl den Gehalt an durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten in ebenso viel gerührtem Leberbrei. Die Differenz beträgt 0,0184 g. Der hemmende Einfluss, welchen die Ruhe auf die Umsetzung des Leberglycogens ausübt, erscheint bei diesem Versuche noch grösser, als der hemmende Einfluss der Kohlensäure. Derselbe tritt in den beiden Versuchen (Nr. 37 und 38) nicht in der bei den früheren Versuchen constatirten Grösse hervor, und zwar deshalb nicht, weil die die Umsetzung des Glycogens im Leberbrei hemmende Wirkung der Kohlensäure durch die gleichzeitige Rührbewegung beeinträchtigt wurde. Jedenfalls ergibt sich aus diesen beiden Versuchen, dass, wie durch Schüttelbewegungen, welche bei Zimmertemperatur angestellt wurden (cf. Versuche Nr. 29—32), auch durch das bei 39° C. im Wasserbade bewerkstelligte continuirliche starke Umrühren des Leberbreis mit unserem Rührapparate die Umsetzung des Glycogens in erheblicher Weise befördert werden kann, wobei aber der diese Umsetzung hemmende Einfluss der Kohlensäure immerhin mehr oder weniger intensiv hervortritt.

Die nachfolgenden beiden Versuche sind bestimmt den Nachweis zu liefern, dass der hemmende Einfluss der Kohlensäure sofort stärker hervortritt, wenn man den Leberbrei nicht gleichzeitig rührt. Das Durchleiten des Leberbreis mit Kohlensäure erhält den Leberbrei in einer beständigen Bewegung. Eine Vergleichung der beiden nachfolgenden Versuche wird lehren, dass der befördernde Einfluss des Rührens ebenso wie der hemmende der Kohlensäure auf die Umsetzung des Leberglycogens in gewissen Breiten schwankt, wobei selbstredend verschiedene Faktoren, z. B. die Intensität und die Dauer des Rührens resp. der Kohlensäuredurchleitung von Bedeutung sind. Endlich wird sich aus dem letzten der beiden nachfolgenden Versuche ergeben, dass das Rühren des Leberbreis in unserem Rührapparate etwa in derselben Intensität wie das durch Kochen des Leberbreis im luftverdünnten Raume (vergl. hiezu auch die Versuche Nr. 33 und 34) bedingte Entgasen desselben die Umsetzung des Leberglycogens befördert.

Versuch 39.

Es wurden 120 g von der Leber eines grossen Hundes, welcher durch Verbluten getödtet worden war, mit 240 ccm sterilisirten destillirten Wassers zu Leberbrei nach der oben (S. 61) angegebenen Methode verarbeitet. Die Reaktion des Leberbreis war eine Spur sauer. Von diesem Leberbrei wurden je 50 ccm in Glas A, B und C des Rührapparates eingefüllt. Jedoch wurde nur der Inhalt von Glas A gerührt; der Inhalt von Glas B blieb in Ruhe stehen und durch den Inhalt von Glas C wurde, jedoch ohne zu rühren, Kohlensäure aus einem Gasometer in der öfter beschriebenen Weise durchgeleitet. Der Versuch wurde im Wasserbade bei einer Temperatur von 38⁰ C. angestellt. Nach 1stündiger Dauer wurde der Versuch abgebrochen. Die Reaktion des Leberbreis war, nachdem die den Inhalt des Glases C imprägnirende Kohlensäure verflüchtigt war, in allen 3 Gläsern gleich und zwar eine Spur sauer. Sofort nach dem Abbrechen des Versuches wurden je 30 ccm von dem in den Gläsern A, B und C enthaltenen Leberbrei entnommen, und nach der Methode B (cf. oben S. 63) die Menge der in ihm enthaltenen, durch starken Weingeist fällbaren Kohlenhydrate bestimmt. Diese Untersuchung ergab, dass — bei 100⁰ C. getrocknet — in absteigender Reihe in den zur Untersuchung entnommenen 30 ccm Leberbrei folgende Mengen von durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten enthalten waren, nämlich

in Glas C (Kohlensäuredurchleitung)	0,0640 g
in „ B (Ruhe)	0,0370 g
in „ A (Rühren)	0,0296 g

Ausser den 30 g Leberbrei, welche zur quantitativen Bestimmung der durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate verwandt worden waren, wurden gleichzeitig von dem Inhalte aller 3 Gläser je 3 ccm Leberbrei entnommen. Dieselben wurden nach der Methode A (cf. oben S. 62) auf ihren Glycogengehalt geprüft, wobei sich ergab, dass nur noch das enteiweisste Filtrat des mit Kohlensäure durchleiteten Leberbreis Jodjodkaliumreaktion zeigte, in ihm war auch die Opalescenz weitaus am stärksten, dieselbe war in dem enteiweissten Filtrate des Leberbreis aus Glas B (Ruhe), besonders aber in dem aus Glas A (Rühren) gering.

Versuch 40.

Es wurden 150 g von der auf Eis wohl conservirten Leber, von welcher ein Theil auch zu dem vorstehenden Versuch verwandt worden war, zu 225 ccm Leberbrei nach der oben S. 61 angegebenen Methode verarbeitet. Von diesem Leberbrei wurden im Wasserbade bei einer Temperatur von 37⁰ C. 50 ccm, welche in Glas A unseres Rührapparates

eingefüllt worden waren, gerührt; weitere 50 ccm dieses Leberbreis wurden in einem ca. 45 cm langen Glase von 2,2 cm Durchmesser (B) nach der früher angewandten Methode (cf. oben S. 72) im luftverdünnten Raume gekocht, endlich wurden 50 ccm dieses Leberbreis ebenfalls in einem langen Glase mit engem Lumen (C) mit Kohlensäure durchleitet. Nach 55 Minuten wurde der Versuch abgebrochen. Die Reaktion des Leberbreis war in allen 3 Gläsern bei Beginn und am Ende des Versuches gleich, nämlich eine ganz schwach saure. Es wurden gleich nach dem Abbrechen des Versuches je 3 ccm Leberbrei aus Glas A, B und C entnommen. Dieselben wurden nach der Methode A (cf. oben S. 62) auf ihren Glycogengehalt geprüft, wobei sich ergab, dass die Jodjodkaliumreaktion und die Opalescenz des enteiweissten Filtrates des mit Kohlensäure durchleiteten Leberbreis am stärksten war. Die enteiweissten Filtrate des durch Kochen im luftverdünnten Raume entgasten, sowie des gerührten Leberbreis zeigten, wie sich aus der Jodjodkaliumreaktion und der Opalescenz ergab, einen nahezu gleichen Glycogengehalt. Ausserdem wurden sofort nach dem Abbrechen des Versuches wiederum, wie bei dem vorigen Versuch je 30 ccm von dem in den Gläsern A, B u. C enthaltenen Leberbrei entnommen und nach der Methode B (cf. oben S. 63) die Menge der in ihnen enthaltenen, durch starken Weingeist fällbaren Kohlenhydrate bestimmt. Da auch nach 24stündigem Stehen die Kohlenhydrate in den alkoholischen Flüssigkeiten nicht sedimentirten, wurden mit vollständigem Erfolge zu jeder derselben je 5 Tropfen concentrirter Kochsalzlösung hinzugefügt. Diese Untersuchung ergab als Resultat, dass — bei 100⁰ C. getrocknet — in absteigender Reihe in den zur Untersuchung gekommenen 30 ccm Leberbrei folgende Mengen von durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten enthalten waren, nämlich:

in Glas C (Kohlensäuredurchleitung) 0,0612 g,
„ B (Kochen im luftverdünnten Raume) 0,0446 g,
„ A (Rühren) 0,0420 g.

Dass in dem letzterwähnten Versuche das Rühren des Leberbreis im Rührapparate noch um eine Spur intensiver auf die Umsetzung des Glycogens wirkte, als das Entgasen des Leberbreis im luftverdünnten Raume, erklärt sich wohl daraus, dass auch in ersterem Falle, und zwar weil — wie auf S. 84 erwähnt wurde — ein absolut luftdichter Verschluss des Rührglases nicht hergestellt werden konnte, ein Theil der durch das Rühren ausgetriebenen Kohlensäure ungehindert entweichen konnte. Uebrigens ist diese Differenz der bei der Wägung gefundenen Zahlen eine so geringe, dass sie wohl auch in den Bereich der unvermeidlichen Versuchsfehler fallen kann.

Es erübrigt, noch einige Versuche anzuführen, aus welchen sich ergibt, dass die Einwirkungen des in den seither mitgetheilten Versuchen zur Darstellung des Leberbreis angewandten destillirten Wassers von keinem Einflusse auf die Hemmung der Umsetzung des Glycogens durch Kohlensäure ist. Es wurde deshalb zur Darstellung des Leberbreis in diesen Versuchen 0,6°/oige Kochsalzlösung, die ebenfalls mit destillirtem Wasser hergestellt wurde, verwendet.

Versuch 41.

50 g Leber eines durch Verbluten getödteten Hundes wurden mit 150 ccm sterilisirter 0,6°/oiger Kochsalzlösung nach der oben (S. 61) angegebenen Methode zu Leberbrei verarbeitet. Die Bestimmung der durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate ergab für 30 ccm frischen Leberbreis, bei 100° C. getrocknet, 0,0938 g. Der frische Leberbrei reagirte eine Spur sauer. Der Versuch wurde im Wasserbade bei 38° C. ausgeführt. In 2 Gläser A und B wurden je 45 ccm des Leberbreis eingefüllt. Der in Glas B enthaltene Leberbrei wurde in bekannter Weise mit Kohlensäure durchleitet, der in Glas A enthaltene Leberbrei wurde ohne Kohlensäuredurchleitung daneben aufgestellt. Nach 75 Minuten wurde der Versuch abgebrochen. Die Reaktion des Leberbreis hatte sich nicht geändert. Es wurden gleich nach dem Abbrechen des Versuches je 3 ccm Leberbrei aus Glas A und B entnommen. Dieselben wurden nach der Methode A (cf. oben S. 62) auf ihren Glycogengehalt geprüft. Es ergab sich, dass der mit Kohlensäure durchleitete Leberbrei weit mehr Glycogen enthielt. Ausserdem wurden sofort nach dem Abbrechen des Versuches je 30 ccm Leberbrei aus den Gläsern A und B entnommen und nach der Methode B (cf. oben S. 63) die Menge der in ihnen enthaltenen durch starken Weingeist fällbaren Kohlenhydrate bestimmt. Diese Untersuchung ergab als Resultat, dass — bei 100° C. getrocknet — in den zur Untersuchung gekommenen 30 ccm Leberbrei folgende Mengen von durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten enthalten waren, nämlich:

		es waren demnach umgesetzt von den durch Alkohol fällbaren Kohlenhydraten:
in Glas A (Ruhe)	0,0524	0,0414 g,
„ B (Kohlensäuredurchleitung)	0,0916	0,0012 g.

Versuch 42.

Am nächsten Tage wurde der vorstehend mitgetheilte Versuch mit 50 g derselben Leber, die inzwischen auf Eis wohl conservirt worden war, in derselben Anordnung wiederholt. Die Bestimmung der durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate ergab beim frischen Leberbrei für

30 ccm, bei 100° C. getrocknet, 0,0938 g. Der Versuch dauerte 60 Minuten. Der Leberbrei reagirte frisch und bei Beendigung des Versuches in beiden Gläsern eine Spur sauer. Es ergab sich auch, dass nach Beendigung des Versuches der mit Kohlensäure durchleitete Leberbrei mehr Glycogen enthielt. Die quantitative Bestimmung der nach Beendigung des Versuches in je 30 ccm des Leberbreis enthaltenen, durch starken Weingeist fällbaren Kohlenhydrate, welche wiederum nach der Methode B (cf. oben S. 63) vorgenommen wurde, ergab:

		es waren demnach umgesetzt von von den durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydraten:
in Glas A (Ruhe)	0,0394 g	0,0544 g,
„ B (Kohlensäuredurchleitung)	0,0684 g	0,0254 g.

Lehren diese beiden zuletzt mitgetheilten Versuche (No. 41 und 42), dass auch in dem mit 0,6°/oiger Kochsalzlösung hergestellten Leberbrei die Kohlensäuredurchleitung die Umsetzung des in der Leber enthaltenen Glycogens hemmt, so dürfte es auffallend erscheinen, dass in dem Versuche No. 41 trotz der längeren Dauer desselben unter sonst ganz gleichen Verhältnissen weniger Glycogen umgesetzt wurde, als in Versuch No. 42. Ich habe gemeint, dass sich diese Thatsache am Zwanglosesten so deuten lässt, dass aus der Leber nach dem 24stündigen Liegen mehr diastatisches Ferment sich entwickelt hatte, als in der frischen Leber vorhanden war, eine Annahme, welche nach den im III. Abschnitt, Cap. 1, sub A mitzutheilenden Erfahrungen als durchaus wahrscheinlich erachtet werden muss, wobei freilich zu bemerken ist, dass die Leber während des grössten Theils der Zeit bei niedriger Temperatur aufbewahrt worden war.

Dritter Abschnitt.

Schlüsse und Folgerungen, welche sich aus den im vorigen Abschnitte mitgetheilten Versuchen ergeben.

Nachdem durch die vorstehenden Versuche in zweifelloser Weise festgestellt worden ist, dass, wofern alle Factoren, nämlich diastatisches Ferment, Glycogen und Kohlensäure in richtigem Mengen- und Mischungsverhältniss verhanden sind:

1) die Kohlensäure die unter dem Einfluss diastatischer Fermente sich vollziehende Umwandlung des Glycogens in leicht diffusible, einfacher zu-

sammengesetzte Kohlenhydrate zu hemmen vermag, gleichgiltig, ob man dieses Gas auf Mischungen von Glycogen und diastatisch wirkenden Drüsensecreten, wie Speichel oder Harn, oder auf Mischungen von Glycogen und diastatisch wirkenden Glycerinextracten oder auf glycogenhaltigen Leberbrei einwirken lässt,

nachdem überdies dargethan wurde, dass

2) die Kohlensäure in Eiweisslösungen und im Leberbrei Gerinnungen erzeugt, welche unter dem Einflusse der atmosphärischen Luft, resp. des in derselben enthaltenen Sauerstoffs wieder gelöst werden,

tritt zunächst die Frage an uns heran, ob und in wie weit man zu der Annahme berechtigt ist, dass diese Laboratoriumsversuche in gewissen Lebensvorgängen des thierischen resp. des menschlichen Organismus ihre Analogien finden, d. h. ob und in wie weit diese Versuche die qu. biologischen Prozesse unserem Verständnisse näher zu rücken vermögen? Wofern nun diese Frage in bejahendem Sinne entschieden werden sollte, würden wir als weitere Frage uns die vorzulegen haben, welche Lebensvorgänge es sind, zu deren Deutung die in Rede stehenden Versuche herangezogen werden können.

Es gliedert sich demgemäss die in diesem III. Abschnitte unserer Arbeit zu erledigende Aufgabe in zwei Capitel. — Wir wenden uns zunächst zur Besprechung des ersten Capitels.

Erstes Capitel.

Ob und in wie weit die in dem vorigen Abschnitte dieser Arbeit niedergelegten Versuche auf gewisse im thierischen Organismus sich vollziehende Lebensvorgänge übertragen werden können?

Um diese Frage zu erledigen, werden wir zunächst zu erforschen haben:

A ob und in wie weit wir berechtigt sind, die im Thierkörper so sehr verbreiteten diastatischen Fermente bereits während des Lebens als wirksam anzusehen?

B ob wir berechtigt sind, wofern A bejahend beantwortet werden sollte, anzunehmen, dass die Wirkung dieser diastatischen Fermente auch während des Lebens durch die Kohlensäure gehemmt wird?

Fällt die Antwort auf die Fragen A und B bejahend aus, so werden wir annehmen dürfen, dass auch die in der Ueberschrift dieses Capitels aufgeworfene Frage in demselben Sinne zu beantworten sei.

Auf die dritte hier zu besprechende Frage, nämlich:

C ob und welche Bedeutung die unter dem Einflusse der Kohlensäuredurchleitung eintretende Gerinnung gewisser Eiweissstoffe, sowie die unter dem Einflusse der atmosphärischen Luft resp. des Sauerstoffs derselben erfolgende Auflösung dieser Gerinnung für die Deutung gewisser biologischer Vorgänge hat?

werde ich in diesem Abschnitt, Capitel 2 sub B näher eingehen.

A. Sind die in den Geweben und Organen des todten Thierkörpers so weit verbreiteten diastatischen Fermente bereits während des Lebens in diesen Geweben und Organen vorhanden und wirksam?

Wie sehr diese diastatischen Fermente im Thierkörper verbreitet sind, erhellt aus den im 1. Capitel des II. Abschnittes dieser Arbeit niedergelegten Mittheilungen. Betreffs gewisser dieser diastatischen Fermente besteht überall kein Zweifel darüber, dass dieselben nicht nur während des Lebens gebildet werden, sondern dass sie auch eine wichtige Rolle im Stoffwechsel des thierischen Organismus spielen. Niemand wird beanstanden, dass die Speicheldrüsen, sowie das Pankreas in ihren Sekreten ein im lebenden Organismus entstehendes und verwerthetes saccharifizirendes Ferment produziren; von Wittich entdeckte den Diastasegehalt der frischen Menschengalle bei einem Falle von Gallenfisteln; die von seinen Schülern auf experimentellem Wege bewirkte Verminderung des Leberglycogens durch Gallenstauung bezog dieser Forscher auf das diastatische Ferment der Galle. Viel umstritten ist dagegen das diastatische Ferment in einer grossen Reihe von Organen, insbesondere das saccharifizirende Ferment der Leber. Es sind viele Zweifel darüber aufgetaucht, ob überhaupt die diastatischen Fermente, welche sich aus letzterer und aus sehr vielen Geweben und Organen des Thierkörpers mit Hilfe verschiedener Präparationsmethoden darstellen lassen, bereits während des Lebens vorhanden sind. Lépine schliesst aus einer Reihe seiner Versuche, deren bereits oben (S. 6) gedacht wurde, bei denen in frischen Organen kein oder nur Spuren — ersteres in der Krystalllinse, letzteres in den Muskeln — diastatischen Ferments gefunden wurde, während dasselbe in solchen Organen, welche einige Zeit gelegen hatten, nachweisbar war, dass das Ferment, welches man bis dahin an verschiedenen Orten vorgebildet angenommen

hatte, sich dort erst während der Versuche bilde. Aber trotzdem erachtet es Lépine für keineswegs bedeutungslos, dass sich unter sonst gleichen Bedingungen in den verschiedenen Organen desselben Thieres das Ferment entweder nicht mit gleicher Geschwindigkeit oder überhaupt in ungleicher Menge bildet. Sprechen diese Thatsachen dafür, dass wir in den einzelnen Organen und Geweben die Anwesenheit gewisser Vorbedingungen annehmen müssen, welche der Fermentbildung mehr oder weniger günstig sind, so lässt sich daraus, dass wir aus der frischen Krystalllinse z. B. kein diastatisches Ferment extrahiren können, keineswegs annehmen, dass ein solches in ihr nicht existire. Wir wissen heute, dass die ungeformten Fermente im allgemeinen in den Organen zumeist in noch nicht wirksamen Vorstufen vorhanden sind, welche erst unter gewissen Umständen wirksame Fermente werden. Letzteres herbeizuführen scheint keineswegs immer leicht zu gelingen. Ich werde Gelegenheit haben, auf diesen Punkt noch zurückzukommen. Was es nun aber eigentlich als selbstredend erscheinen lässt, dass diastatisch wirkende Fermente (saccharifizirende Enzyme) oder wenigstens in sie übergehende Körper (Zymogene) in den verschiedenen Organen und Geweben und Flüssigkeiten des thierischen Organismus enthalten sein müssen, ist die Thatsache, dass sich aus dem den Blutgefässen des lebenden Thieres direkt in Alkohol absolutus entströmenden Blut ein diastatisches Ferment gewinnen lässt, welches als präformirt im Blut angenommen werden muss. Da nun das Blut alle Organe, auf welche es hier ankommt, in mehr oder weniger grosser Menge durchströmt, muss man annehmen, dass in denselben schon wegen ihres Blutgehalts eine gewisse Menge diastatischen Fermentes bereits während des Lebens vorhanden sein muss, welches natürlich auch bei dem Vorhandensein eines in Zucker umsetzbaren Materials seine Wirksamkeit entfalten wird. Hat doch Tiegel (Lit.-Verz. No. 156 S. 249) auf Grund seiner in W. Kühne's Laboratorium angestellten Untersuchungen den von Anderen dem Leberparenchym selbst zugeschriebenen Gehalt der Leber an diastatischem Ferment geleugnet und dasselbe lediglich auf die diastatische Wirkung des in der Leber kreisenden Blutes bezogen, indem er annahm, dass Zuckerbildung in allen Stärkemehl- oder glycogenhaltigen Flüssigkeiten dann eintrete, wenn in ihnen Blutkörperchen zerstört werden. Dass das Blut übrigens durch ein zur Thätigkeit gelangendes, unabhängig von der Zerstörung der Blutkörperchen entstehendes präformirtes Ferment eine saccharifizirende Wirkung entfaltet, haben auch P. Plosz und E. Tiegel (Lit.-Verz. No. 132 S. 391) bei ihren in W. Kühne's Laboratorium angestellten Untersuchungen gefunden. Ist die Anwesenheit eines präformirten diastatischen Fermentes im Blute sichergestellt, so ist es für den uns hier interessiren-

den Zweck irrelevant, ob dem Blute das in ihm circulirende diastatische Ferment selbst erst von anderer Seite zugeführt wird und zwar entweder direkt von den ein solches Ferment produzirenden Drüsen oder dadurch, dass das in dem Darme befindliche diastatische Ferment in die Blutmasse aufgenommen wird. In dieser Beziehung sind bestimmt formulirte Hypothesen betreffs der Quelle einzelner diastatischer Fermente seit längerer Zeit aufgestellt worden. Bekanntlich hat Hensen gemeint, dass das Ferment der Leber vom pankreatischen Safte herrühre. Man hat diese Anschauung verworfen, weil der Leberzucker eine andere chemische Constitution habe, als der durch das Pankreasferment entstehende. Dass das diastatische Ferment aber in den Säften des thierischen Organismus wirklich circulirt, somit auch naturgemäss in sämmtlichen Organen und Geweben, welche von den der Ernährung desselben dienenden Flüssigkeiten durchströmt werden, d. h. also allerwärts, wo Stoffwechsel besteht, wirksam werden kann, dass also absolut kein Grund vorliegt, die Bildung der diastatischen Fermente in den verschiedenen Geweben und Organen als einen postmortalen Vorgang aufzufassen, ergibt sich aus der Anwesenheit dieses Fermentes im menschlichen Harn. Wir wissen durch die Untersuchungen von Cohnheim (l. c. pg. 24), von Béchamp (Lit.-Verz. No. 8), Grützner (Lit.-Verz. No. 65) und seiner Schüler Sahli und Gehrig (Lit.-Verz, No. 59 und No. 147), dass der Harn neben dem bereits von E. Brücke in demselben nachgewiesenen Pepsin und dem von Grützner in dem Urin aufgefundenen Trypsin und Labferment auch saccharifizirendes Ferment enthält, welches letztere ebenso wenig wie die ersterwähnten Fermente in den Nieren gebildet wird. Nachdem schon Cohnheim die Frage ventilirt hatte, ob das diastatische Ferment des Harns von einer Resorption des Speichelferments, sowie der übrigen im Organismus gebildeten, auf das Stärkemehl saccharifizirend wirkenden Fermente herrühre, unterliegt es nach den neueren Untersuchungen wohl keinem Zweifel mehr, dass das diastatische Ferment durch das Blut in den Urin gelangt, wogegen es sich nicht entscheiden lässt, ob dieses Ferment wie die übrigen im Harn nachweisbaren Fermente durch die Drüsen oder aus dem Verdauungskanale dem Blute zugeführt wird. Wir haben somit wohl das Recht, das diastatische Ferment ebenso wie die Ernährungssäfte als ein ubiquistisches Material in dem lebenden thierischen Organismus anzusehen, womit ja durchaus nicht ausgeschlossen werden soll, dass es auch nach dem Tode in den verschiedenen Geweben gebildet werden kann, ja dass möglicherweise das todte Gewebe ein grösseres Quantum solchen Ferments enthält als das lebende. Manche Thatsachen scheinen dieser Annahme Vorschub zu leisten. Wie bereits erwähnt, schliesst Lépine aus der Beobachtung, dass er in der Krystall-

linse des Auges erst einige Tage nach ihrer Entfernung aus dem Thierkörper ein diastatisches Ferment nachzuweisen vermochte, dass dasselbe wahrscheinlich nicht in dem Organismus vorgebildet wäre, sondern dass es sich erst während des Versuches entwickelt habe. Abeles (Lit.-Verz. No. 1) schliesst ferner 1) aus dem Nichtauffinden von Zucker in der in siedendes Wasser rasch eingetragenen Kaninchenleber sowie 2) aus der von ihm gefundenen Thatsache, dass, wenn ein vollkommen zerkochter Leberbrei über Nacht bei 10° C. gestanden habe, sich in ihm Zucker nachweisen lasse: dass das Leberferment ein postmortales Produkt sei. Er nimmt für solche Fälle als den wahrscheinlichsten Erklärungsversuch an, dass das Ferment sich frisch aus der erkalteten Masse entwickele. Die Richtigkeit dieser Beobachtung von Abeles vorausgesetzt, halte ich die von diesem kundgegebene Deutung nicht für zutreffend, weil ich es, wie bereits erwähnt, für durchaus zulässig erachte, anzunehmen, dass in abgekochten wie in abgestorbenen Eiweisskörpern sich diastatische Fermente entwickeln können. Es kann also sehr wohl die von Abeles mitgetheilte Thatsache so gedeutet werden, dass das in der Leber enthaltene saccharifizirende Ferment durch Kochen getödtet wurde, und dass sich aus der gekochten Leber nach dem Erkalten ein anderer, ebenfalls diastatisch wirkender Körper neu entwickelt hat. Ebenso wenig wie der soeben besprochene Einwand gegen die Anwesenheit eines diastatisch wirkenden Ferments in der Leber des lebenden Thieres, will die Thatsache besagen, dass man dasselbe nicht aus dem frischen Organe darstellen kann. Sowohl von Wittich als auch J. Müller und ich haben darauf aufmerksam gemacht, dass aus der frischen, d. h. aus der dem eben getödteten Thiere sofort entnommenen Leber durch Glycerinextraction kein saccharifizirendes Ferment darstellbar sei. Diese Beobachtung erklärt sich, ohne dass man deshalb die Anwesenheit eines diastatischen Fermentes in der Leber zu leugnen braucht. Ich will in dieser Arbeit in keine ausführliche Discussion darüber eintreten, ob, abgesehen von dem auch im Leberblute wie im Blute im Allgemeinen vorhandenen diastatischen Ferment, in den Zellen der Leber sich auch ein solches Ferment bildet, welches an den in ihr sich vollziehenden saccharifizirenden Prozessen einen grösseren oder geringeren Antheil nimmt. Ich halte diese Anschauung nicht nur auf Grund meiner Erfahrungen für richtig, sondern dieselbe wird auch von einer Reihe anderer Forscher gestützt auf sorgfältige Beobachtungen vertreten. Denn für die von mir zu beweisenden Aufgaben relevirt es nichts, ob das in der Leber vorhandene saccharifizirende Ferment ein Produkt des Stoffwechsels der Leber selbst ist, oder ob es dieser Drüse durch das Blut oder sonstwie zugeführt wird. Wäre aber ersteres der Fall, d. h. machte sich die Leber ihr diastatisches Ferment selbst — die gegen eine solche Annahme

von Ritter u. A. angeführten Gründe sind, wie wir bald sehen werden, als nicht stichhaltig zu bezeichnen — so lässt sich die scheinbar dagegen sprechende Beobachtung von v. Wittich und J. Müller und mir, dass man, wie erwähnt, aus der frischen Leber kein solches Ferment durch Glycerin zu extrahiren vermag, nach dem heutigen Stande unseres Wissens dadurch erklären, dass das diastatische Ferment der Leber, wahrscheinlich ebenso wenig wie Fermente in manchen anderen Organen, in dieser Drüse in dem Zustande eines fertigen Enzyms, sondern in dem eines Zymogens enthalten ist, und dass wir bis jetzt noch nicht die richtige Methode kennen, um dasselbe bei der Extraction der frischen Leber mit Glycerin in das wirksame Enzym überzuführen. Hat die Leber einige Zeit an der Luft gelegen, so wandelt sich häufig wenigstens ein Theil dieser zymogenen Substanz unter freilich nichts weniger als klaren Bedingungen in das diastatisch wirkende Enzym um, welches durch Glycerin leicht extrahirt werden kann. Aehnliche Verhältnisse dürften auch in den Speicheldrüsen vorliegen, aus denen sich überall im Vergleich mit dem so energisch diastatisch wirkenden Speichel, wie wenigstens unsere Versuche ergeben haben — vergl. oben S. 27, mit Glycerin ein nur schwach saccharifizirendes Ferment extrahiren lässt. Grützner (Lit.-Verz. No. 64 S. 306) überzeugte sich davon, dass die Glandula parotis des Kaninchens und die Pankreasdrüse des Hundes durch Liegen an der Luft (bei mittlerer Temperatur) oder durch passende Behandlung mit Säuren bei weitem wirksamere Glycerinextracte geben, als wenn man sie ganz frisch mit Glycerin übergossen hatte. Beiläufig mag hier noch daran erinnert werden, dass weder bei den verschiedenen Thierarten noch bei den verschiedenen Individuen derselben Thierspezies in den gleichen Organen und Geweben immer eine gleich grosse Menge von diastatischem Ferment vorhanden ist. Wenn man die gleichen Organe und Gewebe von Individuen verschiedener Thierarten betreffs ihres Gehaltes an saccharifizirendem Ferment unter einander vergleicht, so ergeben sich in dieser Beziehung noch erheblichere Differenzen. Vielleicht spielt hierbei eine individuelle leichtere oder schwerere Umwandelungsfähigkeit der Zymogene in wirkliche Enzyme nicht nur bei den Individuen verschiedener, sondern auch ein und derselben Spezies eine Rolle. Indessen will ich hier diese Verhältnisse nicht weiter erörtern und mir auch die weitere Verfolgung einiger Punkte, welche die Leber, die uns in dieser Beziehung besonders interessirt, betreffen, noch vorbehalten (vergl. diesen Abschnitt Cap. 2, sub B). So viel dürfte aber aus den vorhergehenden Mittheilungen bereits klar geworden sein, dass wir berechtigt sind, anzunehmen, dass die verschiedenen Gewebe und Organe des lebenden Thierkörpers, in welchen ein mehr oder weniger reger Stoffwechsel stattfindet, auch mehr oder weniger dia-

statisches Ferment enthalten. Sie müssen zum mindesten davon ebenso viel führen, als in dem Blute oder den Säften, welche in dem betreffenden Theile des lebenden Thierkörpers circuliren, enthalten ist. Es ist sogar in hohem Grade wahrscheinlich, dass — abgesehen von den diastatisch wirkende Secrete bereitenden Drüsen — auch das Protoplasma anderer Organe, z. B. das der Leber u. s. w., die Fähigkeit hat, saccharificirendes Ferment oder vielmehr dessen Zymogene zu produziren. Die Thatsache, dass die diastatischen Fermente in vielen Drüsen nicht in fertigem Zustande, sondern in dem Zustande von zymogenen Substanzen vorhanden sind, weist darauf hin, wenn man sich auf den teleologischen Standpunkt stellt, dass dadurch einer zu intensiven Wirksamkeit derselben vorgebeugt wird. Es gehören erst gewisse Vorbedingungen dazu, um die in den Organen aufgehäuften zymogenen Substanzen wirksam zu machen. Abgesehen von dieser, die diastatische Fermententwicklung einschränkenden Einrichtung scheint überdies noch durch einen anderen und zwar für das Bestehen des thierischen Organismus unerlässlichen biologischen Prozess die Wirksamkeit der im Thierkörper vorhandenen diastatischen Fermente, worauf wir bald näher einzugehen haben werden, gehemmt resp. regulirt zu werden. Dass die Wirksamkeit diastatisch wirkender Fermentglycerinextracte, welche aus Organen und Geweben des Thierkörpers dargestellt wurden, auf Glycogenlösungen durch die Kohlensäure gehemmt wird, ist, wie ich hoffe, ebenso genügend im II. Abschnitte dieser Arbeit klargestellt worden, wie die Verlangsamung, welche die Umsetzung des im Leberbrei enthaltenen Glycogens in Achroodextrin etc. und Zucker durch dieses Gas erfährt. Es erübrigt aber, bevor wir uns zu der Beantwortung der Frage wenden, ob und weswegen wir ein Recht haben, anzunehmen, dass die Wirkung der in den Geweben und Organen des lebenden Thierkörpers vorhandenen diastatischen Fermente ebenfalls durch die Einwirkung der Kohlensäure gehindert wird, noch darauf etwas näher einzugehen, ob die aus den oben mitgetheilten Versuchen sich ergebenden Fermentwirkungen nicht etwa auf den Einfluss von diastatischen Fermenten zu beziehen sind, welche als Stoffwechselprodukte von Bakterien entstanden sind. Es sind nämlich bekanntlich in den letzten Jahren mehrfach solche saccharifizirende Fermente nachgewiesen worden, und es ist J. Wortmann (Lit.-Verz. No. 173) gelungen, eine Art Isolirung der aus Bakterien enstehenden diastatischen Fermente herbeizuführen, welche rohe ungelöste und gelöste ebenso wie gekochte Stärke in Glycose verwandelten. Ob betreffs der Umwandlung des Glycogens in leichter diffusible, einfacher zusammengesetzte Kohlenhydrate besonders in Zucker gleiche Erfahrungen existiren, ist mir nicht bekannt. Um nun die uns interessirende Frage zu erledigen, machten wir

einige Versuche. Nach den Ergebnissen der Wortmann'schen Versuche, soweit sie überhaupt eine Verallgemeinerung gestatten, musste es übrigens von vornherein als nicht wahrscheinlich angesehen werden, dass bei unseren Versuchen überall mit einem aus Bakterien gebildeten diastatischen Fermente zu rechnen sei. Abgesehen von andern später noch zu erwähnenden Gründen, wurde nämlich bei den von Wortmann angeführten Versuchen durch schwache Säuren, wie wir das bei der Diastase erfahren haben (cf. Versuch 1) der Umsetzungsprozess beschleunigt, was bei unsern Versuchen mit Fermentglycerinextracten nicht der Fall war, wo schon schwache Säuren als die Fermentwirkung hemmend sich erwiesen. Ausserdem aber vollzog sich im Gegensatze zu den Wortmann'schen bei unseren Versuchen die Umsetzung weit rascher. Von den von uns angestellten Versuchen sollen einige hier angeführt werden. Betreffs des Vorkommens von Mikroorganismen in den Fermentglycerinlösungen wurde zunächst der nachfolgende Versuch ausgeführt.

Versuch 43.

Je 10 ccm einer 0,5°/oigen Glycogenlösung wurden in zwei vorher bei 170° im Trockenofen sterilisirte Reagensgläser (a und b), welche vorher durch Watte verschlossen worden waren, gefüllt und im Dampfofen eine halbe Stunde sterilisirt.

Durch den Wattepfropfen des einen dieser beiden Gläser (b), durch welches Kohlensäure geleitet wurde, gingen zwei Glasröhren, die eine derselben reichte bis zu dem Boden des Glases, während die andere dicht unter dem Wattepfropfen endete. Die Glycogenlösung wurde in dieses vorher, wie angegeben, sterilisirten Glase durch die kurze Glasröhre eingefüllt, indem das Ende der Pipette, mit welcher die Glycogenlösung abgemessen war, mittelst eines kurzen Gummischlauches an dem freien Ende der Glasröhre befestigt und so die in der Pipette befindliche Flüssigkeit in das Reagensglas eingelassen wurde. In diese in den Reagensgläsern a und b befindliche sterilisirte Glycogenlösung wurde je 1 ccm Leberglycerinextract (aus der Leber des Hundes dargestellt), welches nicht sterilisirt war, eingefüllt. Die Einfüllung in das Kohlensäureglas geschah in der eben beschriebenen Weise. Die Pipette, mit welcher das Glycerinextract abgemessen wurde und das Stück Gummischlauch, welches zur Verbindung der Röhre und der Pipette diente, waren sterilisirt. Das Reagensglas (b) war vorher nicht mit Kohlensäure durchleitet worden. Die Kohlensäure wurde im Kipp'schen Apparate entwickelt, gewaschen und ehe sie durch die Fermentglycogenlösung geleitet wurde, in einer mit Watte angefüllten Glasröhre filtrirt. Diese mit Watte gefüllte Röhre, wie auch das Stück Gummischlauch, welches diese Röhre mit der auch längeren Röhre des Rea-

gensglases (b) verband, waren gleichfalls sterilisirt. Der Versuch, der im Wasserbade bei 38° C. angestellt wurde, wurde nach einer Dauer von 65 Minuten, während welcher Zeit auch die in Gläschen b enthaltene Flüssigkeit mit Kohlensäure durchleitet worden war, abgebrochen. Diese mit Kohlensäure durchleitete Fermentglycogenlösung zeigte nach Beendigung des Versuches noch eine Spur von Jodjodkaliumreaktion, in der nicht mit Kohlensäure durchleiteten Flüssigkeit des Gläschens a fehlte dieselbe.

Mit einer sterilisirten Pipette wurde aus dem Inhalt der beiden Reagensgläschen a und b je 5 Tropfen 1) zu verflüssigter 5%iger alkalischer Fleischinfuspeptonkochsalzgelatine und 2) zu verflüssigter 1%igem alkalischem Fleischinfuspeptonagar hinzugesetzt. Die Gelatine- und Agarflüssigkeit wurde auf sterilisirte Glasplatten ausgegossen und nach dem Erkalten in feuchten Kammern bei 22°, resp. bei 35° C. im Brütofen aufbewahrt. Nach ca. 48 Stunden hatten sich erstens auf den Agarplatten entwickelt und zwar aus dem Inhalt des Glases a 2 Schimmelpilzcolonien und eine Spaltpilzcolonie auf der Oberfläche des Agar, ferner aus dem Inhalt des Glases b 3 Colonien von Spaltpilzen auf der Oberfläche des Nährsubstrats, sowie zweitens hatten sich auf den Gelatineplatten etwa nach der gleichen Zeit entwickelt und zwar aus dem Inhalte des Glases a 3 Schimmelpilz- und 2 Spaltpilzcolonien, und aus dem Inhalt des Glases b ein Schimmelpilz- und eine Spaltpilzcolonie. Weitere Pilzentwickelung fand nicht statt. Die Entwickelung dieser wenigen Pilzcolonien dürfte, da dieselben lediglich auf der Oberfläche des Nährsubstrats gewachsen waren, nur auf Keime zurückzuführen sein, die bei der Darstellung der Platten auf die Oberfläche des Nährsubstrates gefallen waren.

Man darf somit also wohl annehmen, dass Pilzkeime in der Flüssigkeit selbst nicht vorhanden sind. Es fällt damit auch die Annahme, dass die Umsetzung des Glycogens im vorliegenden Falle durch ein von der Pilzbildung herrührendes diastatisches Ferment erzeugt sei, resp. dass die Kohlensäure hier ein von Mikroorganismen gebildetes Ferment gehemmt habe. Um die Frage aber noch sicherer zu entscheiden, wurde nachfolgender Versuch angestellt:

Versuch 44.

Von einer 1%igen wässrigen Glycogenlösung (das Glycogen war auf der Apothekerwage abgewogen) wurden je

1) 15 ccm mit 15 ccm destillirten Wassers,

2) 15 ccm mit 15 ccm 2%iger Carbollösung

verdünnt. Von diesen beiden Lösungen wurden je 10 ccm entnommen und in Glas I wurden die 10 ccm wässriger, in Glas II die 10 ccm

carbolisirter (1%ige Carbolsäurelösung) Glycogenlösung gefüllt. In Glas I und II befanden sich also je 0,05 Glycogen in Lösung. Zu dem Inhalt von Glas I und II wurden nun 0,4 ccm Pankreasglycerinextract vom Rinde zugesetzt. Dasselbe gab mit Alcohol absolutus versetzt nur einen ganz minimalen Niederschlag, welcher quantitativ nicht bestimmt wurde. Es wurden nunmehr im Wasserbade bei 36° C. aufgestellt

Glas I, enthaltend 10 ccm dest. Wasser, darin gelöst 0,05 Glycogen + 0,4 ccm Pankreasglycerinextract,

Glas II, enthaltend 10 ccm 1%ige Carbolsäure, darin gelöst 0,05 Glycogen + 0,4 ccm Pankreasglycerinextract,

Glas III, enthaltend denselben Inhalt wie in Glas I, ohne Pankreasglycerinextract.

Nach 1½ Stunde wurde der Versuch abgebrochen und in derselben Weise wie bei den oben angeführten Versuchen mit Fermentglycerinextracten und Glycogenlösungen der Alkoholniederschlag bestimmt.

Derselbe betrug von dem Inhalt von Glas I 0,232 g,
" " " " " " " II 0,232 g,
" " " " " " " III 0,0394 g.

Es waren also von dem Pankreasglycerinextract in Glas I und II gleichviel Glycogen in andere gleichfalls durch starken Alkohol fällbare Kohlenhydrate umgewandelt worden. Es hatte die 1%ige Carbolsäure die diastatische Wirkung des Pankreasglycerinextractes nicht gehemmt. — Andere gleichartige Versuche haben dasselbe Resultat ergeben. Dagegen zeigte sich, dass 2%ige Carbolsäure die diastatische Wirkung von kräftigem Pankreasglycerinextract auf Glycogen schon in merklicher, 3,2%ige Carbolsäure dieselbe in sehr erheblicher Weise verlangsamte. Bei Anwendung von 5%iger Carbollösung liess sich selbst nach mehrtägiger Einwirkung von Pankreasglycerinextract auf Glycogen keine diastatische Wirkung des ersteren erkennen.

Berücksichtigt man nun, dass 1) nach den Angaben von Jalan de la Croix (Lit.-Verz. No. 34, S. 224), welche R. Koch bestätigt hat (Lit.-Verz. No. 78, S. 245), Carbollösungen von 0,2—0,25 % genügen, um die aus der Luft in gekochtes oder ungekochtes Fleischwasser hineinfallenden Bacterienkeime in ihrer Entwickelung zu hemmen und dass 2) R. Koch (l. c.) festgestellt hat, dass die reine Carbolsäure in einer Verdünnung von ca. 0,12 % die Entwickelung von Milzbrandbacillen vollständig zu verhüten vermag, so dürfte angenommen werden, dass auch bei vorstehendem Versuche in dem Inhalte von Glas II, welcher die Carbolsäure in einer Concentration von 1 % enthielt, keine Mikroorganismen während der 1½stündigen Versuchsdauer sich entwickelt hatten, somit an der Umsetzung des Glycogens keinen Antheil haben konnten, und dass dieselbe ebenso wie

bei dem Inhalte von Glas I lediglich auf Rechnung des Pankreasglycerinextracts kam. Ueber die Entwickelung von Pilzcolonien in einem Glycerinauszuge der Leber ist im vorletzten Versuche berichtet worden. Haben wir dort gesehen, dass die Anwesenheit von Pilzkeimen in diesem Glycerinextracte überhaupt fraglich war, so unterliegt es wohl im allgemeinen keinem Zweifel, dass eine relativ stark concentrirte Carbolsäurelösung während einer so kurzen Versuchsdauer die Entwickelung aller Keime zu hemmen vermag. Dass übrigens mit diastatisch wirkenden Fermentglycerinextracten versetzte Glycogenlösungen selbst bei viel länger dauernden Versuchen auch unter dem Einflusse von nur 0,5⁰/₀iger Carbollösung vollkommen fäulnissfrei und ohne Pilzentwickelung bleiben, lehrt Vers. 12 (S. 33). Was nun das in Eiweisslösungen enthaltene diastatische Ferment betrifft (vergl. oben Abschn. II, Cap. 2, sub G, S. 47), so haben einige nach dem bereits in den früheren Versuchen befolgten Schema angestellte Controlversuche mit wässrigen und carbolisirten (1$^0/_0$ Carbolsäure enthaltenden) Eiweisslösungen (trockenes Bluteiweiss) gelehrt, dass die carbolisirten Eiweisslösungen schwächere diastatische Wirkungen entfalten, als die nicht carbolisirten. Culturversuche mit Lösungen von trockenem Eiereiweiss — carbolisirtem und nicht carbolisirtem — ergaben, dass eine 1,33$^0/_0$ Carbolsäure enthaltende alkalische Fleischinfuskochsalzgelatine, die man 3 Tage hintereinander je 10 Minuten lang sterilisirt hatte, auch 8 Tage, nachdem sie mit 2 Tropfen von in Wasser gelöstem trockenem Eiereiweiss versetzt und bei einer Temperatur von ca. 20^0 C. gehalten worden war, steril gefunden wurde, während bei einem in ganz gleicher Weise behandelten Controlversuche, zu welchem dieselbe Nährgelatine ohne Carbolzusatz verwendet worden war, bereits nach 2 Tagen sich Colonien entwickelt hatten, und die Gelatine sich zu verflüssigen anfing. Sogar nach 8 Tagen zeigte die carbolisirte Gelatine noch keine Veränderung, die nicht carbolisirte Gelatine war nahezu verflüssigt.

Es würde nun der Frage näher zu treten sein, ob sich die Umwandlung des Glycogens in unseren Leberbreiversuchen unter dem Einflusse von Fermenten, welche Mikroorganismen ihre Entstehung verdanken, erfolgt sei. Bereits Tiegel hatte bei seinen Arbeiten in Kühne's Laboratorium (cf. oben S. 95) über das während der Zerstörung der rothen Blutkörperchen sich entwickelnde diastatische Ferment mit dem Einflusse solcher aus Mikroorganismen entstehender saccharifizirender Körper gerechnet. Er benützte als Zerstörungsmittel der Blutkörperchen Aether, um den Einfluss der Pilze auszuschliessen. Die Versuche von J. Müller und mir (vergl. oben S. 59) hatten bewiesen, dass auch in 1$^0/_0$iger Carbollösung die Umsetzung des Leberglycogens geschieht. Ist somit im allgemeinen als erwiesen anzusehen, dass die Umsetzung des in der Leber vor-

handenen Glycogens nach Entfernung des Organs aus dem thierischen Körper, ohne dass dabei Mikroorganismen, resp. ihre diastatisch wirkenden Stoffwechselprodukte mitspielen, erfolgt, so lässt sich auch bei unseren Leberbreiversuchen die Umsetzung des Glycogens durch die letzterwähnten diastatisch wirkenden Körper ausschliessen. Bei unseren schnell ablaufenden Versuchen änderte sich die Reaktion des Leberbreis nicht, oder kaum, und derselbe blieb vollkommen frisch. In den Fällen, wo Gährungs- oder Fäulnissprozesse unter den oben (S. 60) angeführten Bedingungen im Leberbrei auftraten, entwickelte sich, wie ebenfalls oben (l. c.) geschildert wurde, eine Hemmung und keine Beförderung der Glycogenumsetzung. Es mag hier noch auf einen Umstand hingewiesen werden, welcher dagegen spricht, dass die Glycogenumsetzung in unseren Versuchen durch diastatische Fermente veranlasst oder beschleunigt wurde, welche sich unter dem Einflusse von Mikroorganismen entwickeln. Es ist durch eine Reihe von Beispielen im 2. Cap. des II. Abschnitts dieser Arbeit der Nachweis geführt worden, dass durch energisches Schütteln, resp. auch durch kräftiges Rühren mit Hülfe der bereits genauer beschriebenen Apparate die Umsetzung des reinen Glycogens durch Fermentglycerinauszüge, sowie auch des Glycogens im Leberbrei beschleunigt werden kann. Während fortgesetzte ruhig fliessende Bewegung der Nährmedien die Entwickelung der Spaltpilze nicht zu hemmen scheint, fand Horwath (Lit.-Verz. No. 73, S. 125), dass, wenn die zum Versuch dienende Flüssigkeit durch 48 Stunden hindurch starker Bewegung unterzogen wurde, die in ihr vorhandenen Organismen unfähig werden, sich weiter zu vermehren. Wenn auch in der Deutung abweichend, kam Reinke (Lit.-Verz. No. 140, S. 434) doch zu ähnlichen Resultaten wie Horwath, indem er Schallwellbewegung mit heftiger Schüttelbewegung combinirte. Die Versuche von Tumas (Lit.-Verz. No. 158) widersprechen diesen Versuchen von Horwath und Reinke nur scheinbar, indem bei den Versuchen von Tumas nur eine mässige, bei den vorerwähnten Versuchen aber starke Bewegungen stattfanden. Sind nun die von Horwath und Reinke mitgetheilten Beobachtungen richtig, so würde man annehmen dürfen, dass wenigstens bei unseren allerdings weit kürzere Zeit dauernden Schüttelversuchen die in dem Leberbrei etwa enthaltenen Keime von Mikroorganismen nicht zur Entwickelung gekommen sind. Dessenungeachtet wurde die diastatische Wirkung von beiden: von den Fermentglycerinextracten, sowie von dem im Leberbrei enthaltenen diastatischen Fermente durch Schüttelbewegung beschleunigt. — Demnach würden also starke Schüttelbewegungen die diastatische Fermentwirkung befördern, während sie die Entwickelung von Mikroorganismen und somit die Bildung der aus ihnen entstehenden Stoffwechselprodukte hemmen, resp. aufheben würden. Um

nun aber der Frage über den Antheil, welchen etwa Mikroorganismen an der Umsetzung des in dem Leberbrei enthaltenen Glycogens haben, festzustellen, wurde noch eine Reihe anderer Versuche angestellt, von denen folgende hier Platz finden mögen.

Versuch 45.

50 g Leber eines mittelgrossen, jungen Hundes wurden nach der oben (S. 61) angegebenen Methode zu 100 ccm Leberbrei verarbeitet. Es wurden 15 ccm dieses Leberbreis mit 15 ccm 0,4%iger Carbolsäurelösung verdünnt, so dass ein 0,2% Carbolsäure enthaltender Leberbrei entstand. Dieselben wurden in Glas 1 eingefüllt. In Glas 2 u. 3 wurden je 15 ccm desselben Leberbreis gefüllt, welcher aber mit je 15 ccm destillirten Wassers verdünnt war. In jedes dieser 3 Gläser wurden je 0,3 ccm von dem Pancreasglycerinextract eingefüllt, welcher zu Versuch 44 verwandt worden war, und von dem wir damals bereits gesehen haben, dass seine diastatische Wirkung auch durch 1% Carbolsäurelösung nicht herabgesetzt wird. Alle drei Gläser wurden im Wasserbade bei 40° C. aufgestellt. Der Inhalt von Glas 3 wurde mit Kohlensäure durchleitet. Vor Einfüllung des Inhaltes in Glas 3 war in dasselbe bereits Kohlensäure eingeleitet worden. Nach 55 Minuten wurde der Versuch abgebrochen. Zunächst wurden jetzt je 5 ccm des Inhaltes sämmtlicher drei Gläschen nach Methode A (cf. oben S. 62) auf den Grad ihrer Opalescenz geprüft. Dieselbe war in den Glas 3 entnommenen Proben (wässeriger Carbolleberbrei mit Kohlensäuredurchleitung) am stärksten und erschien in der dem Glase 1 (Carbolleberbrei) entnommenen Probe etwas stärker, als in der aus Glas 2 (wässeriger Leberbrei) entnommenen. Die gleichzeitig mit je 20 ccm des Inhalts aller 3 Gläschen in Angriff genommene nach Methode B (cf. oben S. 63) ausgeführte quantitative Bestimmung der in starkem Alkohol fällbaren Kohlenhydrate ergab für den Inhalt von

Glas 1 (0,2% Carbolleberbrei) 0,0080 g,
Glas 2 (wässeriger Leberbrei) 0,0064 g,
Glas 3 (wässeriger Leberbrei mit Kohlensäure durchleitet) 0,0138 g.

Es ergibt sich aus diesem Versuche einmal wieder der bekannte hemmende Einfluss der Kohlensäure auf die Umsetzung des in dem Leberbrei enthaltenen Glycogens; ausserdem aber, dass auch bei der Anwendung einer 0,2%igen Carbolsäurelösung, welche für die Entwickelung der Mikroorganismen kein günstiges Terrain ist — R. Koch beobachtete, dass bereits Carbolsäure von ca. 0,12% die Entwickelung von Milzbrandbacillen vollkommen zu verhindern vermag — die Umsetzung des im Leberbrei vorhandenen Glycogens in andere durch starken Alkohol fällbare

Kohlenhydrate ebenso sich vollzieht, wie in dem mit Wasser bereiteten Leberbrei. Die Differenz von 0,0016, welche zwischen dem Carbol- und dem wässerigen Leberbrei betreffs des Gehalts an Kohlenhydraten, die in starkem Alkohol fällbar waren, sich zeigte, dürfte lediglich auf unvermeidliche Versuchsfehler zu beziehen sein. Jedenfalls dürfen wir demnach annehmen, dass die Umsetzung des Glycogens im Leberbrei unter solchen Umständen nicht auf die Einwirkung von Fermenten zu beziehen ist, welche von Mikroorganismen stammen, und dass somit auch der hemmende Einfluss der Kohlensäure sich nicht durch die Hemmung der letztgenannten Fermente, sondern durch die, wie in den Fermentglycerinextracten, so auch im Leberbrei selbst enthaltenen diastatischen Fermente erklärt. Man könnte nun sagen, dass im vorliegenden Versuche die Umsetzung des in dem Leberbrei enthaltenen Glycogens, wenn nicht lediglich, so doch grösstentheils vom Pankreasglycerinextract bedingt worden sei und dass höchstens auf das diastatische Leberferment nur ein geringer Theil der diastatischen Wirkung entfalle. Ein in ganz gleicher Weise angestellter Parallelversuch belehrte uns, dass auch ohne Zusatz von Pankreasglycerinextract die Umwandlung des Glycogens in dem carbolisirten, wie in dem nicht carbolisirten Leberbrei sich vollzog, nur trat hier eine etwas stärkere Hemmung in der Umwandlung des Glycogens bei dem Carbolsäureleberbrei hervor, als in dem vorhergehenden Versuche. Während die Differenz dort 0,0016 betrug, ergab sie diesmal 0,0066. Auch vollzog sich die Umsetzung des Glycogens im Leberbrei in diesem Versuche, wobei dieselbe lediglich unter dem Einflusse des in der Leber enthaltenen diastatischen Ferments erfolgte, langsamer als in dem vorhergehenden, wo gleichzeitig ein, wenn auch in geringer Menge zugesetztes, gut wirkendes Pankreasglycerinextract, der Umsetzung des Glycogens im Leberbrei Vorschub leistete. Indessen ist dieser Versuch, welcher 2 Stunden und 5 Minuten gedauert hatte, doch nicht der Ansicht günstig, dass in dem nicht carbolisirten Leberbrei ein von Mikroorganismen erzeugtes diastatisches Ferment wirksam gewesen sei, und dass die Hemmung in dem carbolisirten Leberbrei von der die Entwickelung der Mikroorganismen hemmenden Wirkung des Phenol abhängig gewesen sei. In diesem Falle hätte ja die Differenz zwischen dem carbolisirten und dem nicht carbolisirten Leberbrei betreffs der Umwandlung des in demselben enthaltenen Glycogens sicher eine weit grössere sein müssen, da schon schwächere Carbolsäureconcentrationen die Entwickelung von Mikroorganismen, so die von noch nicht 0,12% die der Milzbrandbacillen (cf. oben S. 102), hemmen. Dagegen kommt hier wohl ein anderer Faktor in Frage, welcher freilich erst bei Anwendung von etwas stärker concentrirter Carbolsäure in augenfälliger Weise hervortritt, nämlich die Gerinnungen, welche bereits bei

schwach concentrirten Lösungen von Carbolsäure im Leberbrei erscheinen. Ich will zur Erläuterung ein Versuchsprotokoll in Kürze hier folgen lassen.

Versuch 46.

50 g derselben Leber, welche auch zu dem vorhergehenden Versuche verwendet worden war, wurden nach der oben (S. 61) angegebenen Methode zu 100 ccm Leberbrei verarbeitet. Es wurden 15 ccm dieses Leberbreis mit 15 ccm $2^0/_0$iger Carbolsäure verdünnt, so dass ein $1^0/_0$ Carbolsäure enthaltender Leberbrei entstand. Dieselben wurden in Glas 1 eingefüllt. In Glas 2 und 3 wurden je 15 ccm desselben Leberbreis eingefüllt, welche aber mit je 15 ccm destillirten Wassers verdünnt waren. In jedes dieser 3 Gläser wurden je 0,3 ccm von dem Pankreasglycerinextract eingefüllt, welcher zu Versuch 44 verwendet worden war, und von dem wir damals bereits gesehen haben, dass seine diastatische Wirkung durch Zusatz von $1^0/_0$ Carbolsäure nicht herabgesetzt wurde. Alle 3 Gläser wurden im Wasserbade bei $37{,}5^0$ C. aufgestellt. Der Inhalt von Glas 3 wurde mit Kohlensäure durchleitet. Vor der Einfüllung des Inhaltes von Glas 3 war dasselbe mit Kohlensäure angefüllt worden. Nach 2 Stunden wurde der Versuch abgebrochen. 10 Minuten vorher waren je 5 ccm des Inhaltes sämmtlicher 3 Gläser nach Methode A (cf. oben S. 62) auf den Grad ihrer Opalescenz geprüft worden, wobei sich ergab, dass die Opalescenz in der dem Inhalte von Glas 1 entnommenen Probe noch vorhanden war, dagegen war die von dem Inhalte des Glases 2 untersuchte Probe fast völlig wasserklar, in der dem Inhalte von Glas 3 entnommenen Probe war die Opalescenz deutlich vorhanden, aber schwächer als bei 1. Es war also der Glycogengehalt des $1^0/_0$igen Carbolleberbreis am stärksten. Der Zusatz von $1^0/_0$ Carbolsäure hatte stärker hemmend auf die Umsetzung des Glycogens eingewirkt, als die Kohlensäure. Aus dem wässrigen Leberbrei war der Glycogengehalt fast ganz geschwunden. Dieselbe Scala ergab sich auch bei der quantitativen Bestimmung der durch starken Alkohol fällbaren Kohlenhydrate. Es wurden dazu je 20 ccm von dem Inhalte aller 3 Gläser nach Methode B (cf. oben S. 63) verarbeitet, wobei sich folgende Werthe ergaben. Für den Inhalt von
Glas 1 ($1^0/_0$iger Carbolleberbrei) = 0,0300 g,
Glas 2 (wässriger Leberbrei) = 0,0106 g,
Glas 3 (wässriger Leberbrei mit Kohlensäuredurchleitung) = 0,0186 g.

Wie in dem mit Kohlensäure durchleiteten Leberbrei trat auch in dem mit $1^0/_0$iger Carbolsäurelösung bereiteten Leberbrei eine blasse Färbung ein, welche bei letzterem noch stärker war als bei ersterem. Auch zeigten sich bei dem Carbol- wie bei dem mit Kohlensäure durchleiteten

Leberbrei Gerinnungen. Wir müssen also annehmen, dass die geringere diastatische Wirkung, welche der carbolisirte Leberbrei entfaltete, daher rührt, dass durch die in dem Leberbrei entstehenden Gerinnungen ein Theil des Ferments mit den Gerinnungen niedergerissen und somit unwirksam gemacht wurde. Auffallend ist der coagulirende Einfluss, welchen auch sehr verdünnte Carbollösungen auf Eiweisslösungen haben. Denn in wässrigen Lösungen, welche von getrocknetem Eiereiweiss (1 : 50) hergestellt wurden, und welche filtrirt vollkommen klar und durchsichtig erschienen, traten, nachdem sie mit so viel Carbolsäure versetzt worden waren, dass sie 0,5 %, 0,33 %, 0,2 % und 0,1 % Carboleiweisslösungen entsprachen, mehr oder weniger starke Gerinnungen entsprechend dem Carbolsäuregehalt der Flüssigkeit ein. Sogar in der nur 0,1 % Carbolsäure enthaltenden Eiweisslösung entstand nach Verlauf von einigen Minuten eine wenngleich minimale, aber doch immerhin deutlich erkennbare feinflockige Trübung.

B. Was spricht dafür, dass die in den Organen und Geweben des lebenden thierischen Organismus vorhandenen diastatischen Fermente in der Entfaltung ihrer vollen Wirksamkeit durch die Kohlensäure gehindert werden?

Da die Kohlensäure in den Geweben und Organen des lebenden Organismus fortwährend gebildet wird und zwar im wesentlichen — indem nur ein kleiner Theil der Kohlensäure von Spaltungsvorgängen herrühren dürfte — als eines der Endglieder bei den Oxydationsprozessen, so steht von vornherein der Annahme nichts entgegen, dass die gleichfalls in grösseren oder geringeren Mengen, überall wo Stoffwechsel besteht, vorhandenen saccharifizirenden Fermente in ihrer Wirksamkeit auch im lebenden Körper durch die Kohlensäure beeinflusst werden. Auf specielle Einrichtungen, welche in manchen Organen diesen Einfluss der Kohlensäure auf die diastatischen Fermente als einen besonders wirksamen zu gestalten vermögen, werde ich weiter unten (cf. diesen Abschn. Cap. 2, sub B) zurückkommen. Wir haben gesehen, dass die Kohlensäure bei den verschiedenen Versuchsbedingungen, durch welche sie mit den Fermentglycogenlösungen, sowie mit dem Leberbrei in Verbindung gebracht wurde, ihre die Umsetzung des Glycogens hindernde Wirkung entfaltete, wofern die hier in Frage kommenden Substanzen, nämlich Glycogen, Ferment und Kohlensäure in dem adäquaten Verhältnisse nicht nur vorhanden, sondern auch mit einander gemischt waren. Ich finde durchaus keinen Grund, welcher uns veranlassen dürfte, die Ergebnisse der von mir angestellten Versuche nicht zur Erklärung gewisser im lebenden thierischen Organismus sich abspielender Vorgänge heranzusiehen; denn die Thatsache, welche

sich aus den von mir angestellten Experimenten ergibt, dass die Kohlensäure die Wirkung der diastatischen Fermente, wofern die geforderten Versuchsbedingungen erfüllt sind, nicht aufhebt, sondern nur verlangsamt, lehrt ohne weiteres, dass der als Stoffwechselprodukt entstehenden Kohlensäure auch während des Lebens ein solcher, lediglich gewisse vitale Vorgänge regulirender Einfluss zugeschrieben werden darf. Dieser regulirende Einfluss der Kohlensäure würde darin bestehen, dass die Kohlensäure die excessive Wirkung der diastatischen Fermente hintanhält, dass sie deren Einfluss regulirt und verhindert, dass derselbe gewisse Grenzen überschreitet. Während die Thätigkeit der saccharifizirendes Ferment absondernden Drüsen sich unter normalen Verhältnissen im allgemeinen dem Bedürfnisse anpasst, welches die in dem Nahrungskanal aufgenommene Menge von Kohlenhydraten, resp. deren Verwerthung für den Organismus erheischt, stellt sich die Sache mit dem in den Säften circulirenden oder mit dem in dem Protoplasma nicht drüsiger Organe sich bildenden diastatischen Ferment anders. Jederzeit nothwendig, wo das Bedürfniss vorliegt, complizirtere in einfacher zusammengesetzte Kohlenhydrate, d. h. das schwer diffusible Glycogen in leicht diffusible Kohlenhydrate, wie Achroodextrin, Maltose, Dextrose u. s. w. umzuwandeln, müssen diese Fermente bei der Stetigkeit und Ubiquität dieses Bedürfnisses aller Orten und ununterbrochen zur Stelle sein. Man hat wohl gemeint, dass es sich hiebei, z. B. in der Leber, gar nicht um Fermentwirkungen handele, sondern um eine spezifische umwandelnde (metabolic) Thätigkeit der Zellen (Florence Evers, Lit.-Verz. No. 52), von welcher Bouchard (Lit.-Verz. No. 21, S. 148) sagt, dass die Umwandlung des Leberglycogens in Zucker „le dernier terme de la nutrition des cellules hépatiques, c'est la dernière phase des transmutations désassimilatrices“ sei. Indessen handelt es sich hier doch zum mindesten um die Wirkungen von Substanzen, welche man aus den Geweben und Organen extrahiren, wenngleich noch nicht völlig rein isoliren kann, welche nicht nur unbestritten in ganz analoger Weise wie die diastatischen in Drüsensecreten enthaltenen Fermente wirken, sondern auch um Substanzen, deren Thätigkeit man gleichfalls durch schwache Säuren, insbesondere auch durch Kohlensäure beschränken kann. Ueberdies entspricht es der heute von den meisten Forschern vertretenen Anschauung, wenn man die diastatischen Fermente der Leber, der Muskeln, des Blutes u. s. w. ebenso anerkennt, wie das diastatische Speichel- oder Pankreasferment.

Lassen wir nun die Möglichkeit einer Hemmung der in den Geweben und Organen des lebenden Körpers vorhandenen, wie immer entstandenen diastatischen Fermente durch die Kohlensäure zu, so ist einzuräumen, dass es andererseits sehr schwierig ist, die Frage zu beantworten, auf welche Art und Weise die Kohlensäure einen solchen die

diastatischen Fermente des Thierkörpers hemmenden Einfluss auszuüben vermag. O. Nasse (Lit.-Verz. No. 115, S. 477), welcher Versuche über die Wirkung der Kohlensäure auf die Muskelsubstanz angestellt hat und dabei zu dem Resultate kam, dass die reine Kohlensäure anfangs besonders die Zuckerbildung, aber auch den Zuckerverlust beschleunige, im weiteren Verlaufe jedoch beide Vorgänge, besonders aber den Zuckerverbrauch verzögere, ist zu einer befriedigenden Deutung, über die Art, wodurch die Kohlensäure diese Wirkung erzielt, nicht gekommen. Dieser Forscher hielt es für möglich, dass die reine Kohlensäure das (hypothetische) Ferment des Muskels — sei es direkt, sei es indirekt — unlöslich und auf diese Weise unwirksam macht. Dieser Beobachter weist darauf hin, dass diese Unlöslichkeit des Fermentes durch Gerinnungsvorgänge bedingt werden möchte; er gibt an, dass er in Folge des Durchleitens von Kohlensäure in einem Brei von feinzerriebener Lebersubstanz Gerinnungsvorgänge eintreten sah. Diese Beobachtungen sind vollkommen zutreffend, und ich kann dieselben durchaus bestätigen. Die darüber bereits oben (S. 67) gemachten Andeutungen sollen hier noch etwas weiter ausgeführt werden. So oft wir den mit Kohlensäure durchleiteten Leberbrei mit dem nicht mit Kohlensäure durchleiteten Leberbrei — gleichgiltig ob er in Ruhe ohne weitere Präparation aufgestellt oder im luftverdünnten Raume bei 37° C. gekocht oder endlich mit atmosphärischer Luft durchleitet wurde — verglichen, wozu wir bei unseren zahlreichen Versuchen oft genug Gelegenheit hatten: sahen wir stets sowohl bei dem mit Wasser als auch bei dem mit 0,6°/oiger Kochsalzlösung hergestellten und mit Kohlensäure durchleiteten Leberbrei sehr bald eine denselben von dem kohlensäurefreien Leberbrei unterscheidende Farbenveränderung constant eintreten. Der mit Kohlensäure durchleitete Leberbrei verlor nämlich seine gewöhnliche röthlich braune Farbe. Er wurde blasser und nahm eine mehr gelblich braune, rehbraune Farbe an. Wir haben diesen Versuch sowohl mit dem Leberbrei von Kaninchen und von Hunden häufig wiederholt. Diese Färbung, welche bei Kohlensäuredurchleitung entsteht, verschwindet, wenn man den Leberbrei wieder mit atmosphärischer Luft durchleitet und er nimmt die ursprüngliche röthlich braune Farbe des frischen Leberbreies wieder an. Der mit Kohlensäure durchleitete Leberbrei hat überdies weit frühzeitiger, als der nicht mit Kohlensäure durchleitete Leberbrei die Neigung, sich in zwei Schichten zu sondern, eine obere flüssigere röthliche und eine untere gelbbräunliche consistentere Schicht. Die sich in dem Kohlensäureleberbrei absetzende Schicht ist weit dicker, als die in dem nicht mit Kohlensäure durchleiteten Leberbrei. Es rührt dies davon her, dass sich in dem ersteren Gerinnungen bilden, welche sich als der schwerere Theil zu Boden setzen, während die blutig gefärbte, leicht opalescirende Flüssigkeit die obere

Schicht bildet. Wenn nun die Kohlensäure aus dem Leberbrei mittelst Durchleitung desselben mit atmosphärischer Luft wieder verdrängt wird, löst sich ein grösserer oder geringerer Theil der durch die Kohlensäure bedingten Gerinnungen wieder auf. Die Kohlensäure scheint bei der Gerinnungsfähigkeit des Eiweisses eine grosse Rolle zu spielen. E. Mathieu und V. Urbain (Lit.-Verz. No. 104) haben nachgewiesen, dass die Kohlensäure die Ursache der Gerinnung des Eiweisses in der Hitze ist. Entzieht man dem Hühnereiweiss seine Gase: Kohlensäure, Sauerstoff, Stickstoff, so gerinnt dasselbe bei 100^0 nicht, es bleibt uncoagulirbar, erhält jedoch die Gerinnungsfähigkeit wieder, wenn man ihm die verlorene Kohlensäure wieder zuführt. Letztere ist die Ursache der Gerinnung des Eiweiss in der Wärme. Da nun in dem mit Kohlensäure nicht durchleiteten frischen Leberbrei diese Gerinnungen nicht eintreten, so ist der sich bildende Bodensatz nicht nur geringfügiger, sondern er setzt sich auch langsamer ab, es besteht dieser Niederschlag lediglich aus einer Detritusmasse und corpusculären Elementen, insbesondere aus Leberzellen, welche in dem Leberbrei suspendirt sind. — Die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung des gewöhnlichen frischen nicht mit Kohlensäure durchleiteten Leberbreis sind bereits oben (S. 62) mitgetheilt worden, und es erübrigt hier nur noch hinzuzufügen, dass in dem mit Kohlensäure durchleiteten Leberbrei, gleichgiltig, ob derselbe mit Wasser oder mit 0,6^0/oiger Kochsalzlösung hergestellt worden, die Körnung des Zellprotoplasmas im allgemeinen deutlicher und die Contouren der Zellen schärfer werden. Vor allem aber treten der Kern, resp. die Kerne deutlicher hervor. Wenn die Kohlensäure aus dem Leberbrei durch Durchleitung atmosphärischer Luft, welche immer nach der im 1. Capitel des II. Abschnitts (S. 16) beschriebenen Methode bewirkt wurde, entfernt worden war, wurde das Zellprotoplasma wieder durchscheinender, seine Körnung wurde schwächer, die Kerne der Zellen erschienen, wie das oben (S. 62) gelegentlich der Schilderung des Befundes bei der mikroskopischen Untersuchung des frischen Leberbreis geschildert worden ist, weniger deutlich, als in dem Kohlensäureleberbrei. Trockenpräparate des Leberbreis, sowohl des kohlensäurefreien, wie des mit Kohlensäure durchleiteten, gaben, mit alkoholischer alkalischer Methylenblaulösung (Löffler'sche Lösung) gefärbt, gute Kernfärbungen. Diese Präparate wurden in der Weise dargestellt, dass die Deckgläschen mit einer dünnen Schicht angetrockneten Leberbreis dreimal durch die Flamme gezogen, mit oben erwähnter Lösung gefärbt, in dünner Essigsäure entfärbt und mit Wasser abgespült wurden.

Dass die durch Durchleitung des Leberbreis mit Kohlensäure in demselben sich vollziehenden Gerinnungsvorgänge das in dem Leberbrei enthaltene diastatische Ferment nicht tödten, ergibt sich daraus, dass die

Umsetzung des in dem Leberbrei enthaltenen Glycogens durch die Durchleitung des erstern mit Kohlensäure nicht aufgehoben, sondern nur mehr oder weniger verlangsamt wird. Wir waren überdies im Stande, durch Schütteln und Rühren des Leberbreis, wodurch — wie wir annehmen müssen — eine innigere Berührung der Moleküle des Fermentes mit denen des Glycogens statthat, die hemmende Einwirkung der Kohlensäure auf die diastatische Wirkung des Leberfermentes erheblich zu verringern. Obgleich in den Fermentglycerinextracten die Durchleitung der Kohlensäure bei den von uns in dieser Beziehung mit Pancreasglycerinextract angestellten Versuchen keine Gerinnungen erzeugte, vermochte die Kohlensäure unter gewissen Umständen doch die diastatische Wirkung der Fermentglycerinlösungen aufzuheben. Freilich ist dies bei einfacher Durchleitung der glycogenhaltigen Fermentglycerinlösungen mit Kohlensäure, niemals beobachtet worden, sondern nur bei der rasch erfolgenden Einleitung von relativ zu viel Kohlensäure nach der oben (S. 14 u. 15) sub 1 oder 2 angegebenen Methode sahen wir einige Male, dass die Wirksamkeit des diastatischen Fermentes dauernd erlosch. Indessen relevirt dies nichts, denn auch unter diesen Umständen treten Gerinnungsvorgänge in den Fermentglycerin-Glycogenlösungen nicht ein. Es kann also in diesen Gerinnungen der Grund für das Unwirksamwerden der diastatischen Fermente nicht gesucht werden, obgleich denselben ja ein entschiedener Einfluss auf die Wirkung der diastatischen Fermente nicht bestritten werden darf. Es ergibt sich dies aus dem bereits oben (S. 54) mitgetheilten Versuche. Derselbe hatte nämlich ergeben, dass von einer diastatisch wirkenden wässrigen Lösung von trockenem Eiereiweiss, von welcher der durch Kohlensäure fällbare Antheil durch Filtriren abgeschieden war, ebenso das klare Filtrat, wie der in Wasser aufgeschwemmte und durch Durchleitung atmosphärischer Luft wieder gelöste Niederschlag auf Glycogenlösungen und zwar beide in gleicher Weise einen diastatischen Einfluss entfaltete. Auf diese Weise wird es auch verständlich, warum Carbolsäure von gleicher Concentration auf Pankreasglycerinextract keinen, dagegen auf das in dem Leberbrei enthaltene diastatische Ferment einen hemmenden Einfluss ausübt (vergl. Vers. 43 und 44). In ersterem verursacht die Durchleitung von Kohlensäure keine, in dem letzteren dagegen eine sehr deutliche Gerinnung. Durch die sich bildenden Gerinnungen werden offenbar Moleküle des Ferments mit niedergerissen, in die Gerinnungen eingeschlossen und unwirksam gemacht; die diastatische Wirkung wird auf diese Weise abgeschwächt. Dass aber die hemmende Wirkung der Kohlensäure nicht lediglich auf diese rein mechanische Weise bewirkt wird, ergibt sich, abgesehen von dem bereits erwähnten Verhalten der Fermentglycerinextracte aus dem Verhalten des Speichels.

Wird nämlich frische menschliche Mundflüssigkeit, welche schwach opalescirt, mit Kohlensäure durchleitet, so verschwindet die Opalescenz, dieselbe wird klar und bleibt auch nach der durch Durchleiten mit atmosphärischer Luft bewirkten Verdrängung der Kohlensäure klar. Dessenungeachtet hemmt die Kohlensäure entschieden die diastatische Wirkung des Speichels. Bei dem Leberbrei dürften beide Faktoren, die rein mechanische und die chemische zusammenwirken. Die den Einfluss diastatischer Fermente hemmende Einwirkung der Kohlensäure findet in der analogen Wirkung anderer schwacher Säuren zwar keine befriedigende Erklärung, wird aber dadurch doch unserem Verständniss näher gerückt. Wie Vers. 5, 11 und 28 ergeben, sind gewisse geringe Concentrationen derselben der Wirkung diastatischer Fermente feindlich, sie schränken sie ein, heben sie eventuell ganz auf. Im ersteren Falle lässt sich, wie bei der Kohlensäure durch Entfernen dieses Gases, so bei den anderen Säuren durch das Neutralisiren, resp. schwache Alkalisirung der Lösung, die hemmende Wirkung beseitigen. Welche Faktoren bei der durch die Anwendung schwacher Säuren bedingten Hemmung diastatischer Fermente wirksam sind, vermag ich nicht zu sagen. Es ist dies ebensowenig aufgeklärt, wie die Thatsache, dass die Fermente im allgemeinen zur Entfaltung ihrer vollen Wirksamkeit besonderer Vorbedingungen bedürfen, warum z. B. das Pepsin nur in sauren Lösungen wirksam ist u. s. w. Dass es sich bei unseren Versuchen nicht um eine durch die Einwirkung der auch hervorragend antiseptische Eigenschaften zeigenden Kohlensäure (Lit.-Verz. No. 80, S. 249) bedingte Hemmung von Zersetzungs- und Gährungsvorgängen, welche unter dem Einflusse von geformten Fermenten zu Stande kommen, handeln kann, ergibt sich aus der auf Grund eigener, sowie fremder Erfahrungen (cf. S. 99) sich ergebenden Thatsache, dass solche Zersetzungsvorgänge in unseren mit Speichel und diastatisch wirkenden Ferment-Glycerinextracten angestellten Versuchen überall nicht in Frage kamen. Auch bei den mit Leberbrei angestellten Versuchen kann davon füglich nicht die Rede sein, wie ebenfalls bereits (S. 103) ausführlicher erörtert wurde. Bei einer Reihe dieser Versuche änderte sich während derselben nicht einmal die neutrale Reaktion des benutzten Leberbreis, welche wir beim Beginne unserer Versuche fast stets constatirten. Wo aber bereits anfänglich oder im Verlaufe oder beim Ende dieser immer schnell ablaufenden Versuche eine sehr schwach sauere Reaktion des Leberbreis nachweisbar war, ergab sich dieselbe als irrelevant für das Resultat des Versuches, indem dabei kein ersichtlicher Einfluss weder auf die Schnelligkeit noch auf die Art der Umwandlung des Glycogens, noch auch auf die hemmende Einwirkung der Kohlensäure sich herausstellte.

Resumiren wir nun die bis jetzt in diesem Abschnitte niedergelegten

Untersuchungen und Erwägungen und die daraus sich ergebenden Resultate, so lassen sich als Ergebniss folgende Schlusssätze formuliren: Es ist anzunehmen, dass überall im lebenden thierischen Organismus, wo überhaupt Stoffwechsel und Säftecirculation stattfindet, sich auch diastatisch wirkende Fermente finden, und es liegt kein Grund vor zu leugnen, dass, abgesehen von dem durch die Körpersäfte den verschiedenen Geweben und Organen zugeführten saccharifizirenden Ferment, wenigstens in einzelnen derselben, wie in den Speicheldrüsen, dem Pankreas, den Lieberkühn'schen Drüsen des Darmes selbständig solche Fermente während des Lebens gebildet werden. Da wir es als entschieden betrachten dürfen, dass mindestens ein sehr grosser, vielleicht der grösste Theil des Kohlensäure-Ueberschusses, welchen das venöse Blut dem arteriellen gegenüber zeigt, im Capillargebiete ausserhalb der Blutgefässwände sich bildet, so ist es nicht nur als möglich, sondern sogar als sehr wahrscheinlich anzusehen, dass diese in den Geweben sich bildende Kohlensäure am Orte ihrer Entstehung auf die dort ebenfalls vorhandenen diastatisch wirkenden Fermente einen Einfluss gewinnt. Dieser Einfluss kann kein vorübergehender, sondern muss ein ununterbrochener sein, weil ja auch die Kohlensäureentwicklung in den Geweben und Organen ununterbrochen vor sich geht. Auch das in dem Blute circulirende diastatische Ferment wird unter dem Einflusse der Kohlensäure stehen, welche theils in dem Blute selbst gebildet wird, theils frei, theils lockerer oder fester an diesen oder jenen Träger gebunden in dasselbe gelangt. Auf diese Weise werden aller Orten, wo Stoffwechsel besteht, und Blut und Säfte circuliren, die diastatischen Fermente durch die als Produkt der inneren Athmung entstehende Kohlensäure beeinflusst werden. Geben wir aber einen Einfluss der in den Geweben und Organen des lebenden Körpers entstehenden Kohlensäure auf die in ihnen enthaltenen, eine diastatische Wirkung entfaltenden Fermente zu, so darf auf Grund der aus den beigebrachten Versuchen sich ergebenden Thatsachen ohne Weiteres wohl auch angenommen werden, dass dieser Einfluss, wofern die nothwendigen oben (S. 16) aufgezählten Vorbedingungen vorhanden sind, darin bestehen wird, dass durch denselben die diastatischen Fermente in ihrer die Umsetzung der schwer diffusiblen, zusammengesetzteren in leicht diffusible und einfacher constituirte Kohlenhydrate bewirkenden Function gehemmt werden.

Abgesehen von der Kohlensäure finden sich noch andere Gase in den Geweben des lebenden Organismus, nämlich Sauerstoff und Stick-

stoff. Einige wenige Versuche, welche ich betreffs des Einflusses des Sauerstoffs auf die Wirkung der diastatischen Fermente angestellt habe, fielen negativ aus. Derselbe vermochte diese Wirkung nicht hemmend zu beeinflussen. Indessen ist ihre Zahl eine zu spärliche, als dass ich sie zur Entscheidung der Frage als ausreichend erachten möchte. Bert (Lit.-Verz. No. 16) fand, dass, während die geformten Fermente durch comprimirten Sauerstoff getödtet werden, die ungeformten Fermente z. B. Speichel, Pankreassaft, Diastase, Pepsin durch comprimirten Sauerstoff nicht getödtet werden, und dass dieselben in diesem Gase sogar eine unbegrenzte Zeit aufbewahrt werden können, ohne ihre Wirksamkeit zu verlieren. Ueber den Einfluss des Stickstoffs, welcher, wie O. Nasse (Lit.-Verz. No. 115 S. 473) fand, zu den die Wirkung des Invertin hemmenden Gasen gehört, auf die diastatischen Fermente habe ich keine Erfahrungen. Ob dieses Gas, welches in kleinen Mengen zum Theil einfach gelöst im arteriellen wie im venösen Blute sich befindet, auch in den Parenchymen irgend eine Wirksamkeit und insbesondere auch in der angegebenen Richtung entfaltet, ist unbekannt.

Nachdem wir nun die Frage, welche in diesem ersten Capitel zu behandeln war, nämlich ob und in wie weit die in dem ersten Theile dieser Arbeit niedergelegten Versuche auf gewisse Lebensvorgänge im thierischen Organismus übertragen werden dürfen, dahin beantwortet haben, dass dies in der That geschehen könne, wenden wir uns zu der Erledigung der die Aufgabe des folgenden Capitels bildenden Frage.

Zweites Capitel.

Welche physiologischen und pathologischen Lebenserscheinungen vermögen wir durch den hemmenden Einfluss zu erklären, welchen die Kohlensäure auf diastatische Fermente ausübt?

Wir betrachten zunächst die physiologische Thatsache, welche wir auf diese Weise zu erklären vermögen, nämlich:

A. Die Zuckerbildung in der Leber während des Lebens und die Steigerung der Zuckerbildung in der Leber nach dem Tode.

Nachdem Cl. Bernard (Lit.-Verz. No. 12) die Lehre von der neuen Funktion der Leber als zuckerbereitendes Organ des Menschen und der Thiere geschaffen hatte, erhob sich bekanntlich gegen diese Lehre eine von Pavy ausgehende Reaktion, welche eine Reihe

von Anhängern fand. Die Gegner der Bernard'schen Lehre machten gegen dieselbe geltend, dass die von ihrem Schöpfer behauptete zuckerbildende Thätigkeit der lebenden Leber lediglich ein postmortaler Vorgang sei: ein Einwand, welcher, wofern er sich als berechtigt erwiesen hätte, die Bernard'sche Doctrin in ihren Grundfesten erschüttern musste.

Bernard hatte angenommen, dass das in der Leber enthaltene Glycogen (Lit.-Verz. No. 15 pg. 306) sofort in Zucker umgewandelt wird, welchen man theils in Uebereinstimmung mit Bernard für reinen, theils aber auch für einen mit Maltose gemischten Traubenzucker gehalten hat. Es ergibt sich indess aus allen unseren, insbesondere auch aus den mit Leberbrei angestellten Versuchen, dass neben dem Zucker aus den unter dem Einflusse diastatisch wirkender Fermentglycerinextracte stehenden Glycogenlösungen wie in dem Leberbrei auch noch andere leicht diffusible und einfacher als das Glycogen constituirte Kohlenhydrate entstehen. Als solches kennen wir das Achroodextrin, welches sich auch unter dem Einflusse sehr kräftig wirkender saccharifizirender Fermente nur sehr allmälig vollständig in Zucker verwandelt (vergl. Vers. 12). Bis jetzt benutzte man allein oder fast allein, um sich über den Beginn der Umwandlung des in der Leber enthaltenen Glycogens zu orientiren, die beim Kochen des enteiweissten Leberbreis mit einer alkalischen Lösung von schwefelsaurem Kupferoxyd eintretende Reduktion des letzteren zu Kupferoxydul. Um jedoch sicher die Umsetzung des Glycogens der Leber zu erkennen, wird man sich anderer Methoden bedienen müssen, weil ja das Achroodextrin diese alkalische Kupferoxydlösung nicht zu reduziren vermag. Wir besitzen überhaupt kein anderes unbestritten sicheres Mittel, um neben Glycogen und Zucker die gleichzeitige Anwesenheit von Achroodextrin in solchen enteiweissten Flüssigkeiten zu ermitteln, als den Grad der Opaleszenz und die Intensität der Jodjodkaliumreaktion neben der Bestimmung der durch starken Weingeist fällbaren Kohlenhydrate. Wir dürfen nämlich, wenn in einer wässrigen Glycogenlösung oder in glycogenhaltigem Leberbrei, nachdem er vollständig enteiweisst ist, die Opalescenz fehlt und durch Jodjodkaliumlösung keine Rothfärbung entsteht, annehmen, dass in der betreffenden Flüssigkeit kein Glycogen mehr enthalten ist. Ist aber in derselben neben dem durch die Prüfung mit der Fehling'schen Lösung sich ergebenden Zuckergehalte durch Zusatz von starkem Alkohol ein beträchtlicher Niederschlag ausfällbar, so ist zweifellos eine ansehnliche Menge von Achroodextrin in der Flüssigkeit vorhanden; es hat das das Glycogen umwandelnde diastatische Ferment bereits eine intensive Wirkung entfaltet, ohne dass man viel Zucker zu constatiren braucht. Jedenfalls also bietet die Reduktion der Fehling'schen Lösung allein zum mindesten

nicht in allen Fällen, sondern nur bei vollständiger oder fast vollständiger Umwandlung des Glycogen in Zucker ein richtiges Bild darüber, welche Fortschritte die Glycogenumwandlung thatsächlich gemacht hat. Bedenken wir nun, dass, worauf bereits Wilhelm Kühne (Lit.-Verz. No. 92, S. 522) aufmerksam gemacht hat, der während des Lebens in der Leber gebildete Zucker mit dem Blute sehr schnell fortgeschwemmt wird, so dürfte es sehr leicht verständlich sein, dass man in kleinen dem lebenden Thiere entnommenen Leberstücken keinen Zucker mit Hilfe der Fehling'schen Lösung nachzuweisen vermag, obwohl in der That solcher während des Lebens gebildet worden ist. In sehr vielen Fällen gelingt der Zuckernachweis in der Leber des Thieres doch, wofern man genügend grosse Mengen von Lebersubstanz verarbeitet. Da nun die Zahl der in dieser Beziehung angestellten negativen Versuche sich mühelos auf diese Weise erklärt und positive absolut glaubwürdige Beobachtungen in mehr als ausreichender Zahl darüber vorliegen, so wird man über die intravitale Zuckerbildung in der Leber heut nicht mehr in Zweifel sein können. Die Beobachter, welche dieselbe läugnen, sind, wofern sie nicht auch die Anwesenheit eines diastatischen Ferments in der Leber überhaupt in Abrede stellen, natürlich in grosser Verlegenheit. Pavy (Lit.-Verz. No. 122, S. 60) erklärte geradezu, dass er auf die Frage, welcher Umstand es denn verhindere, dass im Leben aus der amylumartigen Substanz in der Leber bei gleichzeitiger Gegenwart eines nach dem Tode in dieser Richtung sehr wirksamen Fermentes Zucker entsteht, keine Antwort geben könne, und soviel ich weiss, hat er bis zum heutigen Tage dieses Räthsel nicht zu lösen vermocht. Dies hat Pavy freilich aber auch nunmehr wohl nicht mehr nöthig, nachdem derselbe durch seine späteren Untersuchungen nachgewiesen hat, dass in der That in dem Blute des lebenden Thieres grössere Mengen und nicht nur Spuren von Zucker enthalten sind (Lit.-Verz. No. 125, S. 64 und folg.). Nehmen wir an, dass dieser Zucker doch grösstentheils aus der Leber stammt, so werden wir in diesen neueren Untersuchungen Pavy's implicite einen Widerruf seiner früheren Angaben erblicken müssen. Uebrigens hat Pavy selbst in seinen früheren Arbeiten (1861 und 1862) den Gehalt der lebenden Leber an Zucker, wenngleich in minimalen Mengen in einer Reihe von Fällen constatirt, und seine späteren Untersuchungen (1878) haben betreffs des Zuckergehalts der im Momente des Todes des Thieres entnommenen Leber ergeben, dass derselbe beim Hunde im maximum 0,545 g, bei der Katze bis 0,345 g und beim Kaninchen bis 0,597 g pro mille betrug, und dass Zucker in der Leber unter den angeführten Verhältnissen bei allen untersuchten Thieren in bestimmbarer Menge vorhanden war.

Ebenso wenig wie über den Gehalt der lebenden Leber an Achroodextrin besitzen wir meines Wissens Erfahrungen über den Gehalt des Blutes an diesem Kohlenhydrate, welches als leicht löslicher und diffusibler Körper aus der Leber in das Blut in grosser Menge übergehen dürfte, auch bevor es die vollständige Umwandlung in Zucker eingegangen ist.

Während Pavy, wie wir gesehen haben, die Frage, warum trotz der Anwesenheit des von ihm angenommenen diastatischen Fermentes in der Leber des lebenden Thieres kein Zucker gebildet werde, als eine offene bezeichnete, haben Andere die Anwesenheit eines solchen Fermentes sowohl in dem die Leber durchkreisenden Blute, als auch in der Leber selbst im normalen Zustande geleugnet. Die Behauptung Ritter's (Lit.-Verz. No. 144, S. 79), dass, so wenig im kreisenden Blute, wie in dem frisch aus der Ader gelassenem Blute des gesunden Thieres eine Substanz oder überhaupt eine Ursache existire, auf welche man jene merkwürdige rasch eintretende und reichliche Zuckerbildung in der Leber nach dem Tode zurückführen könne, wird durch die von ihm beigebrachten Thatsachen nicht ausreichend gestützt und durch die in diesen Blättern mitgetheilten Beobachtungen widerlegt. Wenn nun aber Ritter betreffs des in der Leber vielfach angenommenen diastatischen Fermentes sich dahin äussert: „Es ist klar, dass, wenn die Annahme, die normale Leber enthalte jenes Ferment, richtig ist, entweder das Leberamylum und das Leberferment räumlich getrennt in dem Lebergewebe existiren müssen oder ein ganz besonderes Hinderniss neben beiden vorhanden sein muss, welches die sonst durch die Körpertemperatur so begünstigte Wirksamkeit hemmt; aber man kann nun eine andere Möglichkeit in Erwägung ziehen, nämlich die, dass jenes Leberferment in der gesunden Leber des lebenden Thieres noch gar nicht existirt, sondern sich erst nach dem Tode und unter gewissen sonstigen abnormen Verhältnissen bildet" — so werden wir auf Grund unserer Versuche folgendes erwidern müssen. Wir haben nunmehr weder die Annahme nothwendig, dass das Glycogen und das saccharificirende Ferment sich räumlich getrennt in der Leber befinden, noch brauchen wir zugleich die Anwesenheit eines solchen Fermentes in der gesunden Leber des lebenden Thieres zu leugnen, sondern die die Wirkung des diastatischen Fermentes in der Leber hemmende Kohlensäure dürfte genügen, um zu erklären, warum während des Lebens unter normalen Verhältnissen die Zuckerbildung in der Leber eine geringfügigere ist, und ferner zu erweisen, dass ganz bestimmte Störungen — auf welche wir später zurückkommen werden — dazu gehören, um die hemmende Einwirkung der Kohlensäure auf die Thätigkeit diastatischer Fermente zu alteriren. Wir

dürften demnach auch verstehen, warum nach dem Tode das in der Leber enthaltene diastatische Ferment seine volle Wirksamkeit auf das in dem Organe aufgespeicherte Glycogen entfalten kann, nachdem der hemmende Einfluss der Kohlensäure mit dem Aufhören der Blutcirculation und des Stoffwechsels erloschen ist. Bevor ich zu der weiteren Verfolgung dieses Punktes übergehe, scheint es mir von besonderer Wichtigkeit, die Gründe anzuführen, welche von den Forschern, welche eine vitale Zuckerbildung in der Leber auf Grund der Einwirkung eines diastatischen Fermentes in der Leber angenommen haben, angeführt werden, um die nach dem Tode unbestritten gesteigerte Zuckerbildung in der Leber zu erklären. Cl. Bernard (Lit.-Verz. No. 15, pag. 351) betont, dass der in der Leber nach dem Tode sich bildende Zucker nicht mehr unaufhörlich, nachdem die Circulation in der Leber aufgehört hat, durch den Blutstrom fortgeführt werde und dass er sich demgemäss in dem Lebergewebe anhäufe. Indess genügt ihm dieses Moment nicht, um in ausreichender Weise die Steigerung der Zuckerbildung in der Leber nach dem Tode zu erklären. Cl. Bernard nimmt ausserdem noch eine durch den aufgehobenen Einfluss des Nervensystems gesteigerte Zuckerbildung in der Leber an. Bernard stellt sich vor, dass das Ferment in anderen Leberzellen als das Glycogen oder sogar in den Intercellularräumen der Leber sich befinde, so dass das Nervensystem die Fähigkeit besitzen müsse, diese beiden Substanzen in nähere Beziehung zu bringen oder von einander zu entfernen, und dass man durchaus nicht genöthigt sei, anzunehmen, dass das Leberferment ein pathologisches Produkt des Organismus sei (Lit.-Verz. No. 15, S. 367). Indessen hat der Gedanke, dass Glycogen und Leberferment in verschiedenen Leberzellen deponirt seien, heut zu Tage, wo wir wissen, dass sämmtliche Leberzellen, wenn auch in ungleicher Vertheilung Glycogen enthalten (cf. Barfurth Lit.-Verz. No. 5), völlig aufgegeben werden müssen. Auch die Anwesenheit von Glycogen in den Intercellularräumen der Leber, auf welche Cl. Bernard hinweist, muss als den thatsächlichen Verhältnissen nicht entsprechend zurückgewiesen werden. Pavy suchte das Leberferment in dem Blute. Damit ist aber durchaus nicht erklärt, warum dieses im Blute enthaltene Ferment, welches ja — wofern keine andern Hemmungsmittel bestehen — mit dem Glycogen der Leber fortwährend in Berührung kommen muss, während des Lebens entweder gar keine oder eine nur spurweise Wirksamkeit entfalten solle. v. Wittich (Lit.-Verz. No. 168, S. 28), welcher im Gegensatze zu Tiegel (cf. oben S. 95) den Sitz des Leberfermentes in das Leberparenchym verlegt, hat keinen Versuch gemacht, die vermehrte Zuckerbildung in der Leber nach dem Tode zu erklären. Ich glaube nun aber

behaupten zu dürfen, dass die von mir vertretene Anschauung, dass die Kohlensäure die Wirkung der diastatischen Fermente im allgemeinen, insbesondere aber auch die Wirkung des in der Leber befindlichen saccharifizirenden Fermentes hindere, alle die Einwände hinwegräumt, welche gegen die Möglichkeit, dass während des Lebens in der Leber Zucker gebildet werde — oder fassen wir den Satz etwas weiter, dass in der Leber das in ihr enthaltene Glycogen während des Lebens in einfachere, leicht diffusible Kohlenhydrate umgesetzt werde — immer noch von Einzelnen vorgebracht werden. Die von mir vertretene Anschauung gestattet auch, auf die von Cl. Bernard befürwortete Annahme einer etwas problematischen Thätigkeit des Nervensystems, durch welche das eine Mal Glycogen und Ferment in nähere Beziehung gebracht, das andere Mal von einander entfernt werden sollten, vollständig zu verzichten. Das Nervensystem regulirt ja schliesslich alle biologischen Vorgänge, aber zur Erklärung der Thatsache, warum die diastatischen Fermente des Thierkörpers während des Lebens ihre volle Wirkung unter normalen Verhältnissen wenigstens innerhalb der Gewebe und Organe, wie z. B. in der Leber und in den Muskeln nicht entfalten, dazu brauchen wir eine direkte Mitwirkung des Nervensystems nicht, dazu genügt die Kohlensäure, deren Bildung im Thierkörper aber selbstredend unter dem Einflusse des Nervensystems wie der gesammte Stoffwechsel steht.

Da nun, wie wir oben (S. 4) auseinandergesetzt haben, 1) diastatische Fermente in den Geweben und Organen des lebenden Thierkörpers die weiteste Verbreitung haben und 2) die Kohlensäurebildung in demselben ebenfalls allerorten, wie gleichfalls bereits auseinandergesetzt wurde (cf. S. 107), stattfindet, so lässt sich erwarten, dass allerwärts, wo Glycogen im lebenden Organismus vorkommt, es unter dem Einflusse der von der Kohlensäure regulirten Wirkung saccharifizirender Fermente steht. Es ist zweifellos, dass das Glycogen eine ziemlich allseitig verbreitete Substanz ist, die, wie es scheint, eine sehr wichtige und wesentliche funktionelle wie formative Bedeutung für den Organismus hat (v. Witttich, Lit.-Verz. No. 170, S. 368). v. Wittich citirt Woroschiloff's Ausspruch, dass das Glycogen ein constanter Bestandtheil thierischer Gewebe sei, welcher fortwährenden Schwankungen unterliegt und der bedingt wird von der Energie des chemischen Stoffwechsels (Ruhe und Arbeit). Hauptstapelplätze für das Glycogen sind bekanntlich im thierischen Organismus die Leber und die Muskeln. Bekanntlich hat, wenn wir die Sache vom teleologischen Standpunkte ansehen, die Natur die Vorsorge getroffen, dass das kohlensäurereiche venöse Blut im ersteren Organ einen geradezu dominirenden Einfluss gewinnt. Betrachten wir daraufhin die Blutgefässe der Leber. Diese grosse Drüse enthält, wie Hoppe-Seyler

(Lit.-Verz. No. 72, pg. 276) näher ausgeführt hat, relativ zu ihrer Masse nur wenig arterielles Blut, wenn wir nach dem Durchmesser der Leberarterie und seinem Verhältnisse zu den Arterien anderer Organe auf die in der Zeiteinheit in die Leber eintretende Quantität arteriellen Blutes schliessen dürfen. Dagegen erhält die somit mit arteriellem Blute sehr sparsam versorgte Leber einen überaus reichen Strom venösen Blutes. Dasselbe wird ihr zugeführt, nachdem es die Blutgefässe der Milz, des Magens resp. des Darmes durchströmt hat. So weit mir bekannt ist, liegen Untersuchungen über den Gasgehalt des die Leber durchströmenden venösen Blutes nicht vor. Wenn es aber erlaubt ist, im allgemeinen festgestellte physiologische Thatsachen auf das in der Leber circulirende Blut zu übertragen, so ergibt sich daraus, dass dasselbe besonders reich an Kohlensäure sein muss, weil ja der Kohlensäuregehalt des venösen Blutes überall weit grösser ist, als der des arteriellen, wogegen der Sauerstoffgehalt mehr oder minder, jedenfalls aber recht erheblich zurücktritt. Da nicht alle in dem venösen Blut vorhandene Kohlensäure in festeren Verbindungen sich befindet, sondern ein grosser Theil der Kohlensäure lediglich physikalisch absorbirt in dem Serum des venösen Blutes sich befindet, ein anderer Theil der Kohlensäure aber in dem sauren kohlensauren Natronsalze des Blutserums locker gebunden ist, welches leicht eine gewisse Menge seiner Kohlensäure abgibt, und da endlich auch anzunehmen ist, dass das Leberparenchym mit seinem regen Stoffwechsel selbst sehr reichliche Kohlensäure während des Lebens fortdauernd produzirt, so ist so viel sicher, dass alle in dem Lebergewebe enthaltenen Elemente mit einer grossen Menge von Kohlensäure ständig in Verbindung sind, so dass für die Entfaltung ihrer hemmenden Wirkung auf das in der Leber befindliche diastatische Ferment, wobei es ganz gleichgiltig ist, ob dasselbe in derselben gebildet oder ihr mit dem Blute zugeführt wird, ausreichende Gelegenheit geboten wird. Der Reichthum der Leber an Kohlensäure ergibt sich ferner aus der bereits von Pflüger (Lit.-Verz. No. 129, S. 173) entdeckten und von Bogolubow (Lit.-Verz. No. 20, S. 42) bestätigten Thatsache, dass die Lebergalle, d. h. die in den Gallengängen der Leber befindliche Galle eines der kohlensäurereichsten Sekrete des Thierorganismus ist. Die Lebergalle enthält mehr Kohlensäure als die Milch und der Harn und selbst mehr als der Speichel und zwar theils absorbirt, theils chemisch gebunden. Ist nun auf diese Weise durch die überaus reichliche Schwängerung aller die Leber zusammensetzenden Theile mit Kohlensäure, die Möglichkeit und Wahrscheinlichkeit gegeben, dass dieses Gas — unbeschadet seiner etwaigen übrigen Funktionen — in der uns hier interessirenden Richtung eine grosse Wirksamkeit entfalten kann, welche von einer geradezu fundamentalen Bedeutung ist, so ist dafür die eigenthümliche Art der Blut-

bewegung in der Leber sicher nicht bedeutungslos. W. Kühne sagt (Lit.-Verz. No. 92, S. 96): die Leber besitzt nicht allein einen besonders langsamen Blutstrom, sondern überhaupt Circulationsverhältnisse, die in keinem anderen Organe wiederkehren. — Mit besonderer Genauigkeit hat aber Cl Bernard diese eigenthümliche Gefässeinrichtung der Leber verfolgt. Er sagt: „La circulation du foie est telle qu'il y a une forte de flux et de reflux oscillatoire perpétuel entre le sang de la veine porte et des veines sus-hépatiques (Lit.-Verz. No. 15). Somit erscheint Alles dazu angethan, dass die Wirkung des reichen Kohlensäuregehaltes der Leber in der von mir angenommenen Weise sich voll entfalten kann. Die Muskeln dagegen verfügen, so weit die Untersuchungen bis jetzt gediehen sind, im allgemeinen nicht über solchen Reichthum an Venen, dagegen wissen wir, dass das Muskelgewebe eines der blutreichsten des gesammten Organismus ist (cf. Krause, Lit.-Verz. No. 83, S. 92, Ch. Robin, Lit.-Verz. 145, S. 588, Ranvier, Lit.-Verz. No. 137, S. 252). Es wäre von Interesse, zu untersuchen, ob beim menschlichen Muskel analoge Einrichtungen am Gefässapparate vorkommen, wie sie Ranvier (l. c., S. 254 u. folg.) bei den rothen Muskeln von Thieren, so z. B. beim Musc. semitendinosus und soleus des Kaninchens beschrieben und abgebildet hat. Hier nämlich beobachtete Ranvier an einer grossen Zahl der querverlaufenden Capillaren, welche die längsverlaufenden Capillaren verbinden, spindelförmige Erweiterungen. Die Venen, welche von dem Capillarnetze ausgehen, zeigten noch erheblichere Erweiterungen, welche beim ersten Anblick kleinen Aneurysmen glichen. Derartige Gefässeinrichtungen bieten, wie hier nicht weiter auseinander gesetzt zu werden braucht, mancherlei Analogien mit den in der Leber vorkommenden, indem dadurch auch in den Muskeln das längere Verweilen eines kohlensäurereichen venösen Blutes bewirkt wird. Solche Untersuchungen bei menschlichen Muskeln wären um so wünschenswerther, als helle Muskeln, wie Grützner zeigte, und J. Arnold (Lit.-Verz. No. 3) in einem Falle mit exquisiter Entwickelung heller Muskeln bestätigte, auch beim Menschen vorkommen.

Kehren wir nun nochmals am Schlusse dieser Auseinandersetzung zu der Beschleunigung, womit die postmortale Umwandlung des Glycogens in der Leber vor sich geht, zurück, so ist dieselbe eine durch so viele positive Befunde gestützte Thatsache, dass dieselbe durch eine Reihe von Beobachtungen, welche das Entgegengesetzte ergeben, nicht erschüttert werden kann. In der That gibt es anscheinend seltene Fälle, in denen das Leberglycogen der Umsetzung einen grossen Widerstand entgegensetzt. Bereits Pavy (Lit.-Verz. No. 122, S. 61) hat zwei solcher Fälle beobachtet, Müller und ich haben einen mitgetheilt (Lit.-Verz. No. 41, S. 681). Pavy gibt zur Erklärung für diese von ihm als merkwürdig bezeich-

nete Thatsache an, dass entweder das gewöhnliche Ferment nicht in der Leber vorhanden gewesen sei, oder aber die Wirkung desselben durch irgend ein anderes Agens gehemmt worden sei. Eine solche hemmende Ursache konnten Müller und ich in unserem Falle nachweisen. Es handelte sich nämlich um Kaninchenleberbrei von entschieden stark saurer Reaktion. Dass dieselbe mit grösster Wahrscheinlichkeit der Grund für die nicht stattgehabte Glycogenumsetzung gewesen war, ergab sich daraus, dass sich das Glycogen, welches sich in dem schwach carbolisirten Leberbrei Monate lang unverändert erhalten hatte, nach einigen Tagen vollständig umsetzte, nachdem der Leberbrei schwach alkalisch gemacht worden war. Später sind von Külz (Lit.-Verz. No. 89, S. 57) Beobachtungen mitgetheilt worden, welche darthun, dass auch noch lange nach dem Tode Glycogen in der Leber angetroffen wird. Aus Lebern von Kindern, sowie ferner vom Schwein, Kaninchen, Ochs und Hund wurde noch bis zu 11 Tagen post mortem Glycogen dargestellt. Kratschmer berichtet (Lit.-Verz. No. 82), dass bei einem hingerichteten Menschen der Glycogengehalt der Leber in den ersten 25 Stunden nach dem Tode unverändert blieb, während der Zucker erheblich zunahm. Auf letzteren Punkt werde ich später noch zurückzukommen haben. Jedenfalls kann die Thatsache, dass in einzelnen Fällen der Glycogengehalt der Leber nach dem Tode längere Zeit unverändert bleibt, nicht als Beweis gegen die Regel angeführt werden, dass in den allermeisten Fällen das Glycogen nach dem Tode relativ rasch aus der Leber unter gleichzeitigem Auftreten von reichlicheren Zuckermengen verschwindet. Die ersteren Fälle sind Ausnahmen, für welche man den Grund in jedem einzelnen Falle aufzusuchen haben wird. Vielleicht lässt sich, wie in dem von Müller und mir beobachteten Falle öfter eine starke Säurebildung in der Leber als Grund dafür constatiren.

Ich darf also wohl nach Zurückweisung auch dieses Einwandes meine in diesem Capitel auseinandergesetzten Erwägungen dahin resumiren, dass die schnelle Umwandlung des Leberglycogens in der aus dem lebenden Thiere entnommenen Leber sich im Wesentlichen dadurch erklärt, dass mit dem Aufhören des Stoffwechsels, sowie der Blutcirculation in dieser Drüse auch die Kohlensäureentwickelung in derselben und der Einfluss dieses Gases auf das Protoplasma des Lebergewebes erlischt. Insbesondere aber wird auch das in der Leber befindliche saccharifizirende Ferment in seiner Wirkung durch die Kohlensäure nicht mehr regulirt. Indem somit der wesentliche Schutz des in der Leber enthaltenen Glycogens aufhört, wird dasselbe mehr oder weniger schnell je nach der Menge des disponiblen zuckerbildenden Ferments, der Höhe der Temperatur, in der sich die Leber befindet u. s. w., im übrigen aber

unter dem vollen, durch die Kohlensäure nicht mehr behinderten Einflusse dieses Ferments in einfacher constituirte, leichter diffusible Kohlenhydrate umgesetzt werden.

Es erübrigt nun, nachdem wir die Steigerung der Zuckerbildung in der Leber nach dem Tode oder richtiger den beschleunigten Umsatz des Leberglycogens in einfacher constituirte und leichter diffusible Kohlenhydrate nach dem Tode erklärt haben, der Frage näher zu treten, ob und in welcher Weise die in dem menschlichen Organismus sich vollziehenden biologischen Prozesse beeinflusst werden, wenn der hemmende Einfluss, welchen die diastatischen Fermente in ihrer Thätigkeit durch die Einwirkung der Kohlensäure erfahren, nicht mehr in normaler Weise wirksam ist. Wir betrachten also

B. die Störungen, welche in den Funktionen des menschlichen Organismus eintreten, wenn die in seinen Geweben und Organen sich bildende Kohlensäure **weder** die Thätigkeit der dort vorhandenen diastatischen Fermente, **noch** den Verbrauch des Protoplasmas zu regeln vermag.

Die Funktionsstörungen, welche sich unter den eben angeführten Bedingungen im menschlichen Organismus erwarten lassen, dürften sich, wie ich hier im Voraus bemerken will, mit den Erscheinungen decken, welche wir im Verlaufe des **Diabetes mellitus** beobachten. Dem Versuche, dies an der Hand der im Verlaufe unserer Auseinandersetzungen beigebrachten experimentellen Thatsachen zu erörtern und eine Brücke zwischen Theorie und ärztlicher Erfahrung herzustellen, sollen die nachfolgenden Blätter gewidmet sein.

Wir haben oben (S. 98) hervorgehoben, dass überall da, wo im lebenden thierischen Organismus Säftecirculation und Stoffwechsel stattfindet, auch diastatische Fermente vorhanden sind; wir haben es ferner wahrscheinlich zu machen gesucht, dass auch die in den Geweben und Organen des lebenden thierischen Organismus als Produkt der Oxydation ihrer kohlenstoffhaltigen, organischen Materie sich bildende Kohlensäure innerhalb gewisser Grenzen, über welche man sich aus den im 2. Abschnitte angeführten Versuchen eine ungefähre Vorstellung bilden kann, die Thätigkeit dieser Fermente zu hemmen, resp. ihre Wirkung zu reguliren vermag. — Die Richtigkeit dieser Annahmen, welche, wie wir meinen, nicht nur für den Thierkörper im allgemeinen, sondern auch für den menschlichen Organismus Geltung hat, vorausgesetzt, ergibt sich mit Nothwendigkeit aus denselben die Schlussfolgerung, dass das im lebenden thierischen, resp. menschlichen Organismus an vielen Orten vor-

handene, besonders in der Leber und in den Muskeln theils aus den Kohlenhydraten der Nahrung, theils aus den Eiweisskörpern derselben, theils in anderer Weise als Produkt des Stoffwechsels sich bildende Glycogen bei Anwesenheit einer ausreichenden Menge diastatischen Ferments und einer unzureichenden Entwickelung der seine Thätigkeit hemmenden Kohlensäure sich jedenfalls rascher und ausgiebiger als in der Norm in leichter diffusible und einfacher constituirte Kohlenhydrate, insbesondere in Zucker umwandeln muss. Es wird also unter diesen Umständen bereits während des Lebens in sämmtlichen Organen und Geweben des thierischen resp. des menschlichen Organismus, und zwar in jedem derselben nach Massgabe des in ihm enthaltenen Glycogens, sowie des diastatischen Ferments und der Kohlensäure dasselbe eintreten müssen, was in der Leber geschieht, welche aus ihrem Zusammenhange mit den übrigen Organen, d. h. aus dem Thierkörper entfernt ist. Wir haben in diesem Capitel sub A uns klar gemacht, dass dann das in der Leber abgelagerte Glycogen nicht mehr durch die in ihr während des Lebens sich reichlich bildende Kohlensäure vor der vollen Einwirkung des diastatischen Fermentes geschützt ist, welches in der Leber enthalten ist. Es wird also bei Anwesenheit von Glycogen und diastatischem Ferment in den Organen und Geweben des lebenden Körpers, wofern die durch Oxydation der kohlenstoffhaltigen Materie in demselben bedingte Kohlensäurebildung unzureichend ist, Zucker in reichlicherer Menge sich entwickeln müssen, als dies unter normalen Verhältnissen geschieht.

Wollen wir diesen Problemen näher treten, so muss vorher die Beantwortung der Frage versucht werden, ob bei einer verminderten Kohlensäurebildung in den Geweben und Organen und einer dadurch bedingten unzureichenden inneren Athmung das Leben fortdauern kann oder ob dabei der Organismus nicht rasch zu Grunde gehen muss? Diese Frage lässt sich dahin beantworten, dass nur dann eine solche verminderte Kohlensäurebildung als mit dem Fortbestehen des Lebens nicht nur auf Monate, sondern sogar auf viele Jahre verträglich gedacht werden kann, wofern dieselbe keine absolute, sondern wenn sie nur eine relative ist, d. h. wenn sie vermindert ist im Verhältnisse zu der Menge des Materials, welches zur Bildung der unerlässlichen Kohlensäuremenge aufgewendet werden muss, wenn sie also nur durch Aufwendung einer grösseren Quantität von Verbrennungsmaterial auf die normale Höhe gebracht werden kann. Als Material für die Entwickelung der Kohlensäure in den thierischen Geweben dienen, wenngleich wohl zunächst die stickstofffreien, auch die

stickstoffhaltigen Bestandtheile des thierischen Organismus. Die letzteren — die Eiweisskörper — thun dies freilich nur indirekt, indem sie in einen stickstoffhaltigen, schliesslich als Harnstoff zur Ausscheidung gelangenden und einen stickstofffreien Antheil zerfallen. Der stickstofffreie Theil der Albuminate, sowie die stickstofffreien Bestandtheile des Organismus selbst, die Kohlenhydrate und die Fette produziren die Kohlensäure, indem sie schliesslich in diese und in Wasser zerfallen. Das Material, welches behufs der Unterhaltung der Kohlensäurebildung in den Geweben von dem Organismus verbraucht wird, wird demselben im gesunden Zustande durch die Nahrung ersetzt. Aus derselben hervorgehend, lagern sich als Ersatz für das Verbrauchte in den Organen und Geweben in ausreichender Menge stickstoffhaltige (Albuminate) und stickstofffreie Substanzen (Kohlenhydrate und Fette) ab. Aber auch bei unzureichender Nahrungszufuhr können die im Organismus vorhandenen stickstoffhaltigen und stickstofffreien Bestandtheile desselben trotz des unzureichenden Ersatzes durch die Nahrung, je nach dem Ernährungszustande des Individuums für längere oder kürzere Zeit die für den Fortbestand des Lebens unentbehrliche Kohlensäurebildung in den Geweben unterhalten. Das Resultat muss aber, indem natürlich die Bilanz zwischen Einnahme und Ausgabe gestört wird, über kurz oder lang ein Inanitionszustand sein, wobei das Leben nicht weiter bestehen kann, indem die zur Unterhaltung der Kohlensäurebildung und damit der inneren Athmung nothwendigen Bestände an Verbrennungsmaterial fehlen. Wir werden uns leicht vorstellen können, dass ein ähnlicher Inanitionszustand entsteht, wofern bei einer dem Bedürfnisse gesunder Individuen angepasster Nahrungszufuhr im Verhältnisse zu dem dabei disponiblen Verbrennungsmaterial eine unzureichende, d. h. nicht mindestens im Bereiche eines gewissen unerlässlichen Minimums liegende Kohlensäureproduktion in den Geweben statthat. Dieselbe führt ebenso unrettbar zum Untergange, wofern nicht dadurch eine Remedur geschaffen wird, dass eine über das normale Nahrungsquantum mehr oder weniger hinausgehende gesteigerte Nahrungszufuhr bewerkstelligt wird. Auf diese Weise kann es ermöglicht werden, dass unter Aufwendung eines relativ viel zu grossen Quantums von Verbrennungsmaterial die zum Fortbestande des Lebens nothwendige Menge von Kohlensäure in den Geweben gebildet wird.

Wir wollen jetzt die weitere Frage zu beantworten suchen, ob und unter welchen Bedingungen die zuletzt erörterten Verhältnisse im menschlichen Körper wirksam werden? Sehen wir uns von diesem Gesichtspunkte aus die stickstofffreien Bestandtheile des thierischen Organismns aus der Stärkemehlgruppe an, welche für die Bildung der den Zwecken der inneren Athmung dienenden Kohlensäure in den Geweben verbraucht werden, so muss als

die wesentlichste, wo nicht als die allein hierbei in Betracht kommende Substanz das Glycogen bezeichnet werden, welches selbst zur Gruppe der Kohlenhydrate gehörend, wohl zweifellos aber nicht nur aus diesen, sondern auch aus Eiweisskörpern entstehen kann. Einige Belege für die letztere, allgemein angenommene Anschauung werden im Verlaufe der Darstellung mitgetheilt werden. Das Glycogen hat nun, und das ist für den vorliegenden Fall von einschneidenster Bedeutung, die Eigenschaft, dass es zu den schwer diffusiblen Kohlenhydraten gehört. v. Wittich (Lit.-Verz. No. 170, S. 369) gibt an, dass vegetabilisches Pergament auch nach 24stündigem Stehen kaum Spuren von Glycogen in die Aussenflüssigkeit eintreten lässt. Diese sehr geringe, wenn überhaupt im thierischen Organismus in Betracht kommende Diffusibilität des Glycogens ist für den thierischen Organismus von einer grossen Bedeutung. So lange nämlich die Kohlenhydrate in Form des so sehr stabilen Glycogen in den Geweben abgelagert sind, wird der circulirende Säftestrom nicht nur vor Ueberschwemmung mit Zucker geschützt, sondern es würde überhaupt kaum Glycogen bei seiner so geringen Diffusibilität in die Säftemasse übertreten. Da aber überall im lebenden thierischen Organismus diastatische Fermente vorhanden sind, welche die Umsetzung des schwer diffusiblen Glycogen in leicht diffusible Kohlenhydrate zu bewirken vermögen, so ist die schwere Diffusibilität des Glycogen doch unzureichend, um, bei Anwesenheit einer ausreichenden Menge diastatischen Ferments, die Säftemasse vor Hyperglykämie, d. h. vor einer Ueberschwemmung von Zucker zu schützen. Diese Gefahr ist gemindert durch ein Correctiv, nämlich durch die in den Geweben sich bildende Kohlensäure. Wie bemerkt, glaube ich auf Grund der im II. Abschnitt dieser Arbeit angeführten Versuche annehmen zu dürfen, dass der in dem Protoplasma der Gewebe und Organe des Thierkörpers sich bildenden Kohlensäure die Aufgabe zufällt, das schwer diffusible Glycogen vor zu rascher Umsetzung in leicht diffusible Kohlenhydrate, wobei in erster Reihe die Zuckerarten in Betracht kommen, zu schützen. Die in den Geweben und Organen des Thierkörpers sich bildende Kohlensäure würde also ein Hemmungsmittel der diastatischen Fermente des thierischen Organismus sein, deren weite Verbreitung in demselben sattsam betont worden ist. Wird daher im Verhältnisse zu dem im thierischen Organismus disponiblen Glycogen und diastatischen Ferment zu wenig Kohlensäure gebildet, so wird ihr schützender Einfluss nicht genügen. Es wird ein jedenfalls grösserer Theil des Glycogens als bei ausreichender Kohlensäurebildung dem Einfluss des diastatischen Ferments verfallen und in Zucker umgesetzt werden. Der in den Geweben des Körpers aus dem Glycogen sich bildende Zucker diffundirt aus denselben leicht und schnell in die Säftemasse, so weit er nicht an seiner

Ursprungsstätte verbraucht, d. h. zu Kohlensäure oxydirt wurde. Diese Diffusion geschieht in analoger Weise, wie der unter der Bezeichnung „innere Athmung" bekannte Gasaustausch zwischen den Capillaren des grossen Kreislaufs und den Geweben der verschiedenen Körperorgane sich vollzieht. Die normale Glykämie, welche zum Theil auch auf der Zuckerbildung in dem Blute selbst, welches ja auch ein flüssiges Gewebe darstellt, beruht, welche aber bekanntlich gering ist, indem das Blut nur etwa 2 pro mille Zucker enthält, entsteht auf diese Weise, indem der in den Geweben gebildete Zucker in das Blut diffundirt.

Unter normalen Verhältnissen halten sich offenbar Bildung von Zucker und Verbrauch desselben in den Geweben das Gleichgewicht. Der Zuckergehalt des Blutes ist dabei im wesentlichen ein constanter, und es wird demzufolge auch entweder gar kein Zucker oder, wie Einige wollen, Zucker in Spuren mit dem Harne ausgeschieden. Der Zuckergehalt des Urins erfährt bei Gesunden nur gelegentlich unter bestimmten Voraussetzungen (alimentäre Glycosurie) eine Steigerung. Anders gestaltet sich die Sache, wenn in den Geweben des Organismus entweder zu wenig Zucker verbraucht oder zu viel Zucker gebildet wird. Unter beiden Umständen entsteht eine Hyperglykämie, welche so lange anhält, als die Bedingung besteht, welche sie erzeugt. Welche Bedingung, ob zu geringer Zuckerverbrauch oder gesteigerte Zuckerbildung bei den uns hier interessirenden Verhältnissen, Hyperglykämie und deren natürliche Consequenz, die Glycosurie, erzeugt, davon soll später die Rede sein.

Aus diesen Vorbemerkungen ergibt sich die auf eine grosse Reihe von experimentellen Thatsachen gestützte Grundlage, von welcher aus wir der Pathogenese des Diabetes mellitus und zwar zunächst dem am meisten ins Auge springenden Cardinalsymptome desselben, der Glycosurie näher treten können. Dieselbe beruht meines Erachtens auf folgenden, wie die Glieder einer Kette ineinandergreifenden Erscheinungen: Unzureichende Bildung von Kohlensäure in den Geweben, in Folge dessen wird das in denselben befindliche Glycogen vor dem Einflusse der gleichfalls in demselben vorhandenen diastatischen Fermente nicht so, wie das im Normalzustande geschieht, geschützt. Daraus ergibt sich in Folge der Störung des Gleichgewichtes zwischen Zuckerbildung und Zuckerverbrauch in den Geweben der Uebertritt des nicht verbrauchten Zuckers vermöge seiner leichten Diffusibilität in die Säftemasse. Die so entstehende Hyperglykämie bedingt die Glycosurie.

Bevor ich nun auf die Glycosurie beim Diabetes mellitus selbst eingehe, erscheint es mir nothwendig, über die Bedingungen, welche

eine Verminderung der Kohlensäure in den Geweben veranlassen, einige Bemerkungen vorauszuschicken.

Bekanntlich ist der vornehmlichste Herd der Kohlensäurebildung, ebenso wie der der Sauerstoffaufnahme, nicht im Blute, sondern in den Geweben selbst zu suchen. Die Kohlensäurebildung vollzieht sich nach der gewöhnlichen Annahme, indem die kohlenstoffhaltige organische Materie der Gewebe während ihrer lebendigen Thätigkeit einer allmäligen Oxydation unter Kohlensäurebildung unterworfen ist. Jedenfalls steht so viel fest, dass die Kohlensäurebildung aus kohlenstoffhaltigem Materiale vornehmlich in den Geweben entsteht. Wenn nun eine Störung in dieser Kohlensäureentwickelung stattfindet, so muss die Schuld in erster Reihe in der Beschaffenheit des Protoplasmas der Gewebe liegen. Eine solche Störung der Kohlensäurebildung kann selbstredend nur in einer Verminderung derselben bestehen. Es wird dabei weniger Kohlensäure gebildet, als den in der kohlenstoffhaltigen zur Verbrennung gelangenden Materie enthaltenen Kohlenstoffatomen entspricht. Man wird sich, um das zu verstehen, vorstellen können, dass das kohlenstoffhaltige Verbrennungsmaterial, welches sich aus Kohlenhydraten, Fetten und dem stickstofffreien Antheile der Eiweisskörper zusammensetzt, einer Kohle vergleichbar ist, welche nicht gehörig ausgenutzt wird, indem sie nicht ordentlich ausbrennt. Ich nehme also an, dass eine solche verminderte Kohlensäureentwickelung in den Geweben und Organen des Thierkörpers die Folge eines in seinen Mischungsverhältnissen ungünstig für den Verbrennungsprozess zusammengesetzten Protoplasmas ist, welches nicht so viel Kohlensäure produzirt, als dies in anderen Fällen geschieht, wo auch nicht grössere Quantitäten kohlenstoffhaltigen Materials eines besser constituirten Protoplasmas verbraucht werden. Dass wir eine Berechtigung haben beim Diabetes mellitus, eine solche Anomalie des Protoplasmas anzunehmen, davon soll später die Rede sein.

Um nunmehr die Anschauung, welche ich vertrete, dass für die Entstehung der Glycosurie beim menschlichen Diabetes mellitus die relative Verminderung der Kohlensäureentwickelung in dem Protoplasma der Gewebe von wesentlicher Bedeutung ist, indem — eine ausreichende Menge von diastatischem Fermente vorausgesetzt — die disponible Kohlensäure nicht genügt, um die Umsetzung des schwer diffusiblen Glycogens in leicht diffusible Kohlenhydrate, insbesondere in Zucker, zu regeln, näher zu begründen, wird es nöthig sein, in eine etwas genauere Betrachtung der klinischen Symptome des Diabetes mellitus einzutreten.

Es wird ganz allgemein als Cardinalsymptom des Diabetes mellitus die Anwesenheit von Zucker im Harne angesehen, und zwar

lässt sich der Zucker erfahrungsgemäss nicht wie bei den sogenannten einfachen, unter so mannigfachen ätiologischen Verhältnissen auftretenden Glycosurien nur vorübergehend, während einiger Stunden oder Tage constatiren. Bekanntlich ist der Diabetes mellitus eine mehr oder weniger und zwar gewöhnlich recht chronisch verlaufende Krankheit, wofern dieselbe nicht — was nicht grade häufig vorkommt — in relativ kurzer Zeit unaufhaltsam zum Tode führt. Ebenso chronisch ist das wesentlichste Symptom der Zuckerharnruhr, die Zuckerausscheidung mit dem Harn. Man könnte dagegen wohl anführen, dass beim Diabetes mellitus unter gewissen Umständen der Zucker zeitweise für längere oder kürzere Zeit aus dem Harn verschwinden kann, sei es gelegentlich im Gefolge von schweren acuten Krankheiten oder im Gefolge von Inanitionszuständen, welche sich beim Diabetes mellitus aus den mannigfaltigsten Ursachen entwickeln, oder in Folge von gewissen therapeutischen, besonders aber diätetischen Massnahmen. Aber obgleich bei dem Diabetes mellitus die Zuckerausscheidung mit dem Harn für kürzere oder längere Zeit unter diesen Umständen aufhören kann, wird deshalb kein sachverständiger Arzt weder den Patienten für geheilt halten, noch meinen, dass derselbe von diesem Cardinalsymptom seiner schweren Krankheit dauernd befreit sei. Denn wir wissen nur zu gut, dass, wenn die acuten Krankheiten, die Inanitionszustände glücklich überstanden sind, wenn die therapeutischen Massnahmen, wozu in erster Reihe eine zweckentsprechende Diät gehört, einer anderen weniger geeigneten oder gar unzweckmässigen Lebensweise Platz macht, die Glycosurie wieder auftritt. Es besteht also beim Diabetiker die Disposition für die Glycosurie, man kann wohl sagen, für das ganze Leben, wenn das Symptom auch selbst temporär zurücktritt, wofern der eine oder andere Faktor, welcher zu seiner Entstehung nöthig ist, fehlt. Damit soll, beiläufig bemerkt, übrigens durchaus nicht gesagt sein, dass der Diabetes mellitus nicht in einer Reihe von Fällen dauernd heilen könne. In der Regel aber, und es ist für den Arzt nützlich, sich dessen stets bewusst zu bleiben, ist der Diabetes mellitus nicht nur eine sehr chronische, sondern auch eine sehr schwere Krankheit, welche den Kranken, auch wenn er lange Zeit keinen Zucker mehr mit dem Harn ausgeschieden hat, immer verfolgt, bedroht und wieder heimsucht, so dass er schliesslich derselben doch erliegt. Nicht alle Fälle von Diabetes mellitus entwickeln sich und verlaufen in gleicher Weise und mit derselben Intensität. Wir haben uns seit der bekannten wichtigen Arbeit von M. Traube (Lit.-Verz. No. 157) daran gewöhnt, in dieser Beziehung erfahrungsgemäss zwei Erscheinungsweisen der Zuckerharnruhr zu unterscheiden, nämlich 1) eine solche, wo der Ausschluss der Kohlenhydrate aus der Nahrung den Harnzucker derartig zum Verschwinden bringt, dass der

Harn des Kranken, obwohl er ein ausgesprochener Diabetiker ist, dabei auf die gewöhnlichen Zuckerproben auch nicht im geringsten reagirt und 2) eine solche, wo das entweder gar nicht oder nur in mehr oder weniger beschränktem Masse der Fall ist. Wenngleich wir also bei der ersteren Form, bei dem sogenannten leichten Diabetes mellitus sehen, dass bei einer die Kohlenhydrate absolut aus der Nahrung ausschliessendem Diät, also bei reiner Fleischdiät der Zucker gänzlich aus dem Harne verschwindet, was bei der sogenannten schweren Form des Diabetes mellitus nicht der Fall ist, so wissen wir ferner, und es ist dies durch unzählige Beobachtungen constatirt, dass der Genuss von Brod, Amylum u. s. w. bei sonst gleichbleibendem Regimen bei den leichten, wie bei den schweren Fällen von Diabetes mellitus die Zuckerausscheidung steigert. Nur unterscheidet sich die schwere Form des Diabetes mellitus dadurch von der leichten, dass bei der schweren Form auch bei reiner Fleischkost mehr oder weniger, und zwar häufig recht namhafte Mengen von Harnzucker ausgeschieden werden. Es ist wohl allgemein angenommen, dass im letzteren Falle der Zucker auf Kosten der genossenen Eiweisskörper selbst gebildet wird; denn die in diesen enthaltene geringfügige Menge von Kohlenhydraten reicht nicht aus, um die in dem Harne erscheinende oft nicht geringe Zuckermenge zu liefern. In der That hat auch Külz direkt erwiesen, dass lediglich die vermehrte Zufuhr von solchen Albuminaten, welche weder Zucker, noch auch zuckerbildende Substanzen enthalten, die Zuckerausscheidung bei der schweren Form des Diabetes mellitus steigerte. Külz konnte nämlich in einem Falle von schwerem Diabetes, wo — abgesehen von Bouillon, Liebig's Fleischextrakt, Salzen — nur Fett und zuckerfreies Casein als Nahrung gereicht wurde, bei der Steigerung der Zufuhr dieses Casein's auch eine Steigerung der Zuckerausscheidung constatiren (Lit.-Verz. No. 88, S. 140). Man weiss heute, dass es irrig wäre, anzunehmen, dass diese zwei Erscheinungsweisen, unter denen man den Diabetes mellitus auftreten sieht, wirklich zwei getrennten selbstständigen Formen der Krankheit entsprechen. H. Reyher (Lit.-Verz. No. 141) beobachtete unter F. H. Hoffmann's Leitung einen Diabetiker. Im Anfang der Behandlung beseitigte allerdings die Fleischkost die Zuckerausscheidung, vermochte dies aber später nicht mehr zu thun. Es spricht diese Beobachtung, welcher zahlreiche fremde und eigene Beobachtungen hinzuzufügen leicht wäre, dafür, dass das verschiedene Verhalten der Diabetiker gegen die Diät nicht zur Annahme zweier verschiedener Formen, sondern nur verschiedener Stadien oder vielleicht richtiger Grade der Krankheit berechtigt.

Wenn wir nun die eingangs erörterte Hypothese über die Ursache des Diabetes mellitus mit diesen aus der Krankenbeobachtung sich er-

gebenden Thatsachen in Einklang bringen wollen, so erscheint es zweckmässig, mit der leichten Form des Diabetes mellitus zu beginnen. Man bezeichnet den diabetischen Prozess so lange als leicht, als die Glycosurie mit dem Ausschlusse des Zuckers und der zuckerbildenden Substanzen aus der Nahrung verschwindet. Der Gesunde unterscheidet sich von einem an der leichten Form des Diabetes mellitus leidenden Kranken in erster Reihe wohl dadurch, dass ersterer Zucker, insbesondere zuckerbildende Substanzen in reichlicher Menge, fast oder ganz ausschliesslich geniessen kann, ohne dass daraus eine andauernde Glycosurie entsteht. Dass aber bei Gesunden durch den Genuss von verschiedenen Zuckerarten in grösseren Mengen auch eine alimentäre transitorische Glycosurie auftreten kann, lehren insbesondere die Untersuchungen von Worm-Müller (Lit.-Verz. No. 172). Von den Beziehungen, welche zwischen der alimentären Glycosurie und dem Diabetes mellitus bestehen, soll später die Rede sein.

Ich erkläre mir den Unterschied, welcher zwischen dem leichten Diabetes und der alimentären Glycosurie besteht, so, dass der gesunde Mensch die beim Genuss mässiger Mengen von Zucker oder zuckerbildenden Substanzen in den Geweben und Organen seines Körpers sich ablagernden Kohlenhydrate durch die Kohlensäure, welche sich in Folge der Oxydation des kohlenstoffhaltigen Materiales des Protoplasmas entwickelt, in der Art schützt, dass diese Kohlenhydrate, welche wir uns als eine schwer diffusible Substanz in der Form des Glycogens in den Geweben und Organen abgelagert vorstellen, nur in einer dem Verbrauche entsprechenden Quantität in leicht diffusible Kohlenhydrate, insbesondere in Zucker umgesetzt werden. Ob dazu die in den Geweben des Organismus sich entwickelnde Kohlensäure, resp. der ihr zukommende, die Thätigkeit der diastatischen Fermente im lebenden Organismus hemmende Einfluss genügt und ganz allein wirksam ist, oder ob dabei noch andere Faktoren, z. B. insbesondere ein beim Nicht-Diabetiker im Vergleiche mit dem Diabetiker geringerer Gehalt der Gewebe und Organe an diastatischem Ferment sich hinzugesellt, darauf gedenke ich später noch zurückzukommen. Bei den an leichtem Diabetes mellitus Leidenden wird nach der von mir vertretenen Ansicht das bei dem Genuss von Zucker oder zuckerbildenden Substanzen in seinen Organen und Geweben sich ablagernde Glycogen nur unvollkommen geschützt. Der Grund dafür liegt meines Erachtens im wesentlichen in der unzureichenden Kohlensäuremenge, welche sich in den Geweben und Organen des Diabetikers entwickelt. Ob daneben etwa ein stärkerer Gehalt derselben an diastatischem Ferment eine Rolle spielt, darauf soll gleichfalls später ausführlicher eingegangen werden. Jedenfalls genügt die mangelhafte Entwickelung der Kohlensäure, um zu

verstehen, dass die Umsetzung des Glycogens sich in den Geweben des Diabetikers rascher vollziehen wird, als bei dem Gesunden, und dass bei ersterem von den in reichlicherer Menge entstehenden leicht diffusiblen Kohlenhydraten, insbesondere auch von dem Zucker, mehr als verbraucht wird, in die Blutmasse aufgenommen wird. Dass sofort dieses Plus des Blutzuckers durch den Harn ausgeschieden wird, ist selbstverständlich, da ein Grund für die Annahme eines gesteigerten Verbrauches des Zuckers im Blute der Diabetiker absolut nicht vorliegt. Wofern nun aber der an leichtem Diabetes leidende Kranke keinen Zucker und keine zuckerbildenden Substanzen geniesst, sistirt die Zuckerausscheidung, und zwar meiner Ansicht nach deswegen, weil die in den Geweben des Körpers entstehende Kohlensäure genügt, um die aus den Albuminaten sich abspaltenden stickstofffreien Substanzen, resp. das aus ihnen sich bildende Glycogen vor schneller Umsetzung zu schützen und deren Folge, die Hyperglykaemie, hintanzuhalten. Dass das Glycogen in der Leber aus Albuminaten entstehen kann, ist durch die Fütterung von Thieren mit durchaus zuckerfreien Eiweisssubstanzen wohl als erwiesen anzusehen. Betreffs des Glycogens der Muskeln scheint es gleichfalls durch eine Reihe von Untersuchungen sicher zu sein, dass dasselbe sich ebenfalls als ein Produkt des Stoffwechsels durch Zersetzung von Eiweiss im Muskel bildet. Külz hat, auf eine Reihe von Gründen gestützt, die selbstständige Bildung von Glycogen im Muskel betont (Lit.-Verz. No. 89, S. 93). Ich verweise im übrigen betreffs der einschlägigen Literatur über die Bildung des Glycogens im Muskel auf die Zusammenstellung der Literatur in der Arbeit von Barfurth (Lit.-Verz. No. 5, S. 397). Derselbe hat den von O. Nasse aufgestellten Satz: dass bei der Thätigkeit des Muskels Glycogen verbraucht wird, dahin erweitert, dass bei der Thätigkeit des Muskels auch Glycogen gebildet wird. Ich will bei dieser Gelegenheit bemerken, dass O. Nasse (Lit.-Verz. 118, S. 251) bereits vor Barfurth, hauptsächlich auf Grund der Külz'schen Beobachtungen an entleberten Fröschen sich dahin ausgesprochen hat, dass das Glycogen nicht nur im Muskel selbst gebildet wird, sondern dass es auch mit grosser Wahrscheinlichkeit aus Eiweisskörpern entsteht und nicht, wie man eine Zeitlang glaubte, aus Traubenzucker; eine Frage, welche übrigens bei dem erwiesenermassen ganz gleichen Verhalten des aus Eiweiss und Kohlenhydraten entstehenden Glycogens für unseren Zweck Nichts relevirt. Die Ansicht, dass bei der Thätigkeit des Muskels Glycogen gebildet wird, finden wir übrigens bei Brücke (Lit.-Verz. 29, S. 323) schon ausgesprochen. Er stützt sich auf Untersuchungen von Siegmund Weiss, welcher nachwies, dass das Muskelglycogen keineswegs erheblichen Schwankungen ausgesetzt ist, sondern dass es nahezu intakt bleibt, während das Leberglycogen schon

fast vollständig verbraucht wird, wenn Thieren längere Zeit hindurch in ihrem Futter die Kohlenhydrate entzogen werden. Es wäre übrigens auch möglich, was ich nur vermuthungsweise aussprechen und der Erwägung anheimgeben will, dass der an leichtem Diabetes leidende, lediglich mit Albuminaten genährte Kranke aus dem Eiweiss als stickstofffreien Bestandtheil auch Fett abspaltet, welches — ohne dass die Gefahr der Zuckerbildung vorliegt — den Zwecken der inneren Athmung dient. Es wäre dies deshalb von Wichtigkeit, weil in diesem Falle der Eiweissverbrauch wohl ein geringerer sein würde, als wenn der stickstofflose Antheil der Albuminate sich lediglich als Glycogen ablagert und zum Theil wenigstens unter den gegebenen Verhältnissen zu rasch der Zersetzung in Zucker verfällt. Indessen gleichgiltig, ob die letztere, übrigens mit allem Rückhalte von mir ausgesprochene Vermuthung richtig ist oder nicht, immer wird auch bei der leichten Form des Diabetes unter diesen Umständen ein stärkerer Eiweissverbrauch — und zwar insbesondere auch mit Rücksicht auf weiter unten zu erörternde, mit der Zuckerbildung nicht in einer direkten Beziehung stehende Umstände — als unter normalen Verhältnissen stattfinden. Derselbe wird im besten Falle durch eine vermehrte Aufnahme von Nahrungseiweiss, oft genug aber auch, wenn eine solche aus irgend einem Grunde, z. B. bei fehlerhafter Ernährung oder bei Appetitlosigkeit im Gefolge dyspeptischer Zustände nicht statthat, durch das Körpereiweiss selbst gedeckt werden. In der That, auch der an leichtem Diabetes Leidende nimmt entweder mehr und zwar auch Eiweissnahrung zu sich oder er magert ab.

Schlimmer gestaltet sich die Sache, wenn der Diabetiker sich in dem Stadium der Krankheit befindet, wo auch trotz des Ausschlusses sämmtlicher Kohlenhydrate bei der Ernährung die Zuckerausscheidung mit dem Harn dessenungeachtet fortdauert. Ziehen wir zur Deutung dieses Zustandes die von mir aufgestellte Hypothese heran, so ergibt sich folgendes Resultat. Es vermag hier auch das durch die Abspaltung aus den Eiweisskörpern entstehende Glycogen nicht mehr durch die in dem Protoplasma der Gewebe entstehende Kohlensäure geschützt zu werden. Schnell setzt sich dasselbe daher in leicht diffusible, daher schnell in die Säfte übergehende und mit dem Harn zur Ausscheidung gelangende einfacher constituirte Kohlenhydrate, namentlich in Zucker um. Um nun die innere Athmung in der für den Fortbestand des Lebens nothwendigen Weise zu unterhalten, müssen immer grössere Mengen von stickstofffreiem Material, sei es durch vermehrte Nahrungszufuhr, sei es durch gesteigerten Zerfall der Körperbestandtheile, herbeigeschafft werden. Hiervon tritt — und zwar wegen der mangelhaften Oxydation und der demgemäss verminderten Kohlensäurebildung, durch welche die reichlich aufgestapelten Glycogen-

mengen nicht genügend geschützt werden — ein grösserer oder geringerer Theil, lange bevor er noch in seine Endprodukte umgesetzt ist, in die Säftemasse als Zucker über. Derselbe wird als solcher mit dem Harn ausgeschieden. Wenn wir nun die Glycosurie, welche dadurch veranlasst wird, dass der in dem Protoplasma der thierischen Gewebe und Organe aus den in Zerfall gerathenden Eiweisskörpern entstehende Zucker nicht verbrennt, eine Form der Glycosurie, welche wir bei Diabetikern nach dem Ausschluss der Kohlenhydrate aus der Nahrung beobachten, als protoplasmatische Glycosurie und die aus der Nichtassimilation des mit der Nahrung eingeführten oder im Darm aus denselben gebildeten Zuckers resultirende Glycosurie als alimentäre Glycosurie bezeichnen und die Frage stellen, welche von beiden beim Diabetes vorkommt, so müssen wir sagen, dass der schwere Diabetiker sowohl an der alimentären, als auch an der protoplasmatischen Form der Glycosurie leidet. Je hochgradiger die letztere entwickelt ist, um so schlechter sind die Aussichten für den Kranken. Die sogenannte leichte Form des Diabetes mellitus ist, so weit es sich dabei um die Zuckerausscheidung mit dem Harn handelt, eine weit vorgeschrittene, aber doch lediglich alimentäre Glycosurie, welche sich von der bei den Nicht-Diabetikern auftretenden alimentären Glycosurie höchstens durch ihre Intensität unterscheidet. Die Grenzen zwischen beiden sind zum mindesten keine scharfen. Worm-Müller (Lit.-Verz. No. 172, Bd. 36) hält das Auftreten von Traubenzucker im Harn nach dem Genuss von stärkehaltiger Nahrung für ein zuverlässiges diagnostisches Criterium des Diabetes mellitus, indem beim Gesunden nach Genuss von Stärke kein Traubenzucker im Harn auftritt. Zwischen der beim Gesunden auftretenden — physiologischen — und der beim Diabetes mellitus vorhandenen — pathologischen — alimentären Glycosurie gibt es, wie überall zwischen Gesundheit und Krankheit, ganz allmälige Uebergänge. Ich halte auch die physiologische alimentäre Glycosurie für suspekt. Man muss meines Erachtens diejenigen Individuen, welche, wenngleich im Uebrigen anscheinend gesund und kräftig, relativ leicht alimentäre Glycosurie zeigen, in der Beziehung für gefährdet halten, dass sie beim Eintritt irgend eines prädisponirenden Momentes leichter diabetisch werden, als Individuen, bei denen diese alimentäre Glycosurie nicht in dieser Weise auftritt. Zwischen alimentärer Glycosurie und Diabetes mellitus besteht meines Erachtens gewiss ein erheblicher gradueller, aber kein principieller Unterschied. Ich werde bei der Besprechung der Diagnose des Diabetes mellitus nochmals auf diese Frage zurückzukommen Gelegenheit haben.

Die vielfach discutirte Frage, ob bei dem diabetischen Prozesse neben dem die Thätigkeit der diastatischen Fermente in den Organen und

Geweben des lebenden Organismus regulirenden Einflusse der daselbst als Produkt der Oxydation entstehenden Kohlensäure, wie bereits angedeutet wurde (cf. S. 132), noch andere Faktoren wirksam sind, so insbesondere ein grösserer Reichthum der Gewebe und Organe des Diabetikers an diastatischem Ferment oder an Glycogen, muss Gegenstand weiterer Forschungen sein. Für letzteres spricht die Thatsache, dass sich in verschiedenen Organen und Geweben, auch in solchen, in denen Glycogen sonst nicht vorkommt, dasselbe beim Diabetes gelegentlich in relativ grosser Menge nachweisen lässt. So fand Abeles (Lit.-Verz. No. 2) auch in dem Gehirn mehrerer an Coma diabeticum verstorbener Patienten auffallend viel Glycogen, was besonders beachtenswerth ist, da nach den Untersuchungen von Abeles, Seegen und Kratschmer, sowie von Paschutin das normale Gehirn (Kaninchen, Kälber, Hunde) glycogenfrei ist. Diese Angabe von Abeles betreffs des Glycogengehaltes des Gehirns bei an Coma diabeticum Gestorbenen kann ich bestätigen. 175 g Gehirn einer im Juli 1885 auf meiner Klinik an dieser Complication des Diabetes gestorbenen Patientin (Schinkel) enthielten 0,126 g Glycogen. Die Untersuchung wurde etwa 24 Stunden nach dem Tode gemacht. Man wird Abeles gewiss beistimmen, dass der abnorme Glycogengehalt des Gehirns nicht mit dem Coma diabeticum als solchem in Zusammenhang steht, sondern dass es wahrscheinlicher sei, dass dieser Glycogengehalt beim schweren Diabetes chronisch ist, und dass nur der durch das Coma rasch eintretende Tod noch den Nachweis des Glycogens ermöglicht. Im übrigen ist ja bekannt, dass man in den Leichen von Diabetikern, wofern dieselben nicht an Erschöpfung oder an acut fieberhaften Krankheiten gestorben sind, wobei erfahrungsgemäss öfter bereits einige Zeit vor dem Tode der Zucker aus dem Harn und wahrscheinlich alle Kohlenhydrate aus dem Organismus verschwunden sind, oft Glycogen finden kann. In dem ebenangeführten Falle meiner Beobachtung enthielten 165,0 Leber 0,122 Glycogen, das indessen nicht rein dargestellt werden konnte — von reinem Glycogen dürften kaum 0,06 vorhanden gewesen sein — 98 g Niere enthielten 0,06 Glycogen, 65 g Lunge enthielten Spuren von Glycogen, 105 g Muskeln enthielten dagegen kein Glycogen.

Jedenfalls muss man — gleichgiltig, ob unter Umständen der Glycogengehalt der Organe beim Diabetes mellitus grösser als in der Norm ist — die Störung der oxydativen Prozesse in den Geweben und Organen des Körpers, welche in der von uns angegebenen Weise sich vollzieht, für die wesentliche Ursache der Glycosurie bei dieser Krankheit halten. Indem die für den Fortbestand des Lebens nothwendige Menge von Kohlensäure nur unter Aufwendung einer relativ zu grossen Menge von kohlenstoffhaltigem Material gebildet

wird, wird bewirkt, dass zunächst der aus Glycogen bestehende Antheil desselben ungenügend geschützt und daher vorzeitig je nach der Menge der disponiblen Kohlensäure in grösserer oder geringerer, jedenfalls in relativ zu grosser Menge in leicht diffusible Kohlenhydrate, vornehmlich in Zucker umgewandelt aus den Geweben in die Säftemasse gelangt und dann schnell mit dem Harn ausgeschieden wird.

Nachdem ich nun erörtert habe, auf welche Weise die relative Verminderung der Kohlensäurebildung in den Geweben die gesteigerte Zuckerausscheidung durch den Harn der Diabetiker zu erklären vermag, entsteht die Frage, ob und auf welche Weise bewiesen werden kann, dass die Kohlensäurebildung in den Geweben des Diabetikers eine Verminderung erfährt? Die Untersuchungen von v. Pettenkofer und v. Voit haben ergeben, dass der Diabetiker verhältnissmässig mehr Eiweiss, als ein Gesunder zum Zerfalle bringt, dass er mehr von dem in der Nahrung aufgenommenen oder im Körper vorhandenen Fette zerstört, aber trotzdem unter sonst gleichen Umständen weniger Sauerstoff bindet und weniger Kohlensäure ausscheidet, als der normale Mensch (Lit.-Verz. No. 160, S. 225). Da als die Ursache der in den Versuchen von v. Pettenkofer und v. Voit constatirten Verminderung der Kohlensäureausscheidung lediglich wohl eine Verminderung der Kohlensäurebildung anzusehen ist, so lässt sich auch gegen meine Annahme, dass bei der Zuckerharnruhr eine relative, d. h. im Verhältnisse zur Nahrungsaufnahme verminderte Kohlensäurebildung in dem Protoplasma der Gewebe und Organe statthat, selbstverständlich nichts einwenden, obgleich die Deutung, warum eine solche Verminderung der Kohlensäureentwickelung beim Diabetes mellitus stattfindet, zur Zeit nicht möglich ist. Man muss sich statt einer zufriedenstellenden Erklärung damit begnügen, anzunehmen, dass das abnorm beschaffene, für die normalen oxydativen Vorgänge nicht ausreichend befähigte, — wobei krankhafte Nerveneinflüsse eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen — Protoplasma des Diabetikers nicht ebensoviel Kohlensäure aus der gleichen Menge kohlenstoffhaltigen Verbrennungsmaterials zu bilden vermag, wie der gesunde Mensch. Nur das Studium des gesammten Stoffumsatzes gestattet ein zuverlässiges Urtheil darüber, ob die Kohlensäure in normaler Menge im Organismus gebildet wird. Aus dem verminderten Kohlensäuregehalte des Blutes kann eine Verminderung der Kohlensäurebildung in dem Protoplasma der Gewebe nicht erschlossen werden. Bei dem Fieber findet, wie die Krankenbeobachtung und das Thierexperiment

ergeben haben, eine beträchtliche Steigerung der Kohlensäureexhalation statt, während der Kohlensäuregehalt des Blutes vermindert ist. Als Grund dieser Verminderung des Kohlensäuregehaltes des Blutes beim Fieber wird mit Wahrscheinlichkeit die dabei in Folge abnormer Säurebildung im Blute abnehmende Alkalescenz desselben angesehen (vergl. die Arbeit von H. Meyer und die von Minkowsky (Lit.-Verz. No. 110 und 111, woselbst sich auch die erforderlichen Literaturangaben finden). Eine erhebliche Verminderung des Kohlensäuregehaltes des Blutes ist ferner experimentell durch Säurefütterung beim Kaninchen, in geringerem Grade auch beim Hunde, erzielt worden (Walter, Lit.-Verz. No. 165). Es handelt sich dabei, wie Maly (Lit.-Verz. No. 165) hervorhebt, nicht um eine wirkliche Alkalientziehung, welche aus dem verminderten Kohlensäuregehalte des Blutes nicht erwiesen ist, sondern eigentlich nur um eine Umwandlung der Bicarbonate des Blutes in andere neutral reagirende Salze, z. B. in Chlornatrium. Die frei gewordene überschüssige Kohlensäure entweicht auf ihrem normalen Abzugswege. Es könnte die Frage aufgeworfen werden, ob die Verminderung des Kohlensäuregehaltes des Blutes auch Glycosurie hervorzurufen vermag. Die Beobachtungen bei fiebernden Menschen sprechen im allgemeinen nicht dafür, wenngleich, wie später erwähnt werden soll, unter Umständen bei manchen fieberhaften Krankheiten transitorische Glycosurie auftritt.

Die ersten Versuche durch Säurefütterung bei Thieren Glycosurie zu erzeugen, sind meines Wissens zuerst im Jahre 1851 von Miquel (Lit.-Verz. No. 112), welcher dabei freilich von ganz anderen Gesichtspunkten ausging, gemacht worden. Miquel hat, sich stützend auf die Behauptung Mialhe's, dass der Diabetes mellitus durch die Einführung von Alkalien geheilt werden könne, daran gedacht, Diabetes bei Thieren durch Einführung von Säuren und die dadurch bedingte Alkalientziehung zu erzeugen. Er gab einem Hunde mehrere Tage hindurch Schwefelsäure und liess ihn 8 Tage bei Wasser und Brod sitzen. Dieser Versuch hatte ein negatives Resultat. Pavy (Lit.-Verz. No. 122, S. 77) dagegen sah zuckerhaltigen Harn nach der Injection von Phosphorsäure in das allgemeine Venensystem und nach Einführung derselben in den Darmkanal eintreten. G. Goltz (Lit.-Verz. No. 61 u. 62) hat dann 1867 nach Einverleibung von Milchsäure in den Magen von Kaninchen erhebliche Glycosurie mehrfach beobachtet. Naunyn (Lit.-Verz. No. 121) fand in dem Harn eines Hundes, welchem er 5 ccm rohe Salzsäure, auf 100 ccm verdünnt, mittelst der Schlundsonde in den Magen gespritzt hatte, ziemlich viel Eiweiss und nach dem Enteiweissen des Harns mittelst Fehling'scher Lösung titrirt $1^0/_0$ Zucker. Ausserdem enthielt der Harn mit Fettkörnchen besetzte Cylinder. Derartige Versuche mit Säurefütterung sind

späterhin in grösserer Ausdehnung von E. Külz (Lit.-Verz. No. 89, S. 103) ausgeführt worden. Naunyn beobachtete, dass bei Kaninchen nach einmaliger Einbringung von Säuren in den Magen und zwar von 5 g von Acid. phosphor. (spez. Gew. von 1,12) oder Milchsäure (spez. Gew. von 1,12) oder von Ac. muriat. dilut. die beiden ersten mit 25 ccm, die letztere mit 20 ccm Wasser verdünnt, bereits nach 2 Stunden, ja manchmal noch früher Zucker im Harn auftrat, daneben fand sich auch Eiweiss in demselben, sowie Cylinder und verfettete Epithelien. Die Zuckerausscheidung dauerte bei der Anwendung der angegebenen Säuremenge verschieden lange, bis 2 Tage, an. Zucker- und Albuminausscheidung gingen nicht streng parallel, fingen aber im allgemeinen doch gleichzeitig an und hörten gleichzeitig auf. Die Thiere überlebten zum Theil den Eingriff. Külz hat in solchen Fällen den Harn nach einigen Tagen wieder normal werden sehen. Ich habe die Versuche, mittelst Säurefütterung Glycosurie zu erzeugen, in der von G. Goltz geübten Weise an 5 Kaninchen wiederholt, habe 5 andere Kaninchen nach der von Walter (Lit.-Verz. No. 165) angegebenen Weise mit Salzsäure gefüttert und habe endlich die Versuche von E. Külz mit Phosphor-, Milch- und Salzsäure an je 2 Kaninchen wieder ausgeführt. Zu den Versuchen wurden Kaninchen von 3,5 bis 5 Pf. Gewicht genommen. Von den meisten Versuchsthieren wurde eiweisshaltiger Harn entleert, in welchem auch mit Fetttröpfen besetzte Cylinder auffindbar waren. Nur bei einem dieser 16 Versuche und zwar bei diesem auch nur ein einziges Mal gelang es beim Kochen des betreffenden Urins mit Fehling'scher Lösung eine deutliche Oxydulausscheidung zu constatiren. In diesem Versuche waren dem 3,5 Pf. schweren Kaninchen am 1. und 2. Versuchstage je 5 ccm Milchsäure und ebensoviel Wasser mittelst der Schlundsonde in den Magen eingegossen worden, ohne dass der danach entleerte Harn Fehling'sche Lösung zu reduziren vermochte. Am Nachmittage des 3. Versuchstages wurden je 8 ccm Milchsäure und ebensoviel Wasser in den Magen eingegossen. Am nächsten Morgen gab der wie während des ganzen Versuches mehr oder weniger stark sauer reagirende Urin, mit Fehling'scher Lösung gekocht, einen orangefarbenen Niederschlag von Kupferoxydul. Nachmittags starb das Thier. Die Blase war leer. Die Magenschleimhaut zeigte Haemorrhagien, Leber und Nieren waren nicht verfettet. Warum in meinen sämmtlichen übrigen Versuchen der Harn bei der Anstellung der Fehling'schen Probe niemals Oxydulausscheidung zeigte, vermag ich nicht zu sagen. Jedenfalls ist durch die Versuche von Pavy, G. Goltz, Naunyn, E. Külz und den einen Versuch von mir, welcher ein positives Resultat ergab, sichergestellt, dass durch Säureeinführung bei Thieren Glycosurie erzeugt werden kann. Wodurch dieselbe entsteht, ist zur Zeit

unaufgeklärt. Ich nehme Anstand, dafür die durch die Säureeinführung bedingte Verminderung des Kohlensäuregehaltes des Blutes verantwortlich zu machen. Für die Deutung des diabetischen Prozesses beim Menschen dürfen solche experimentell erzeugte rasch vorübergehende Glycosurien nicht verwerthet werden. Von Interesse erscheint dagegen folgende klinische Thatsache. Wolpe (Lit.-Verz. No. 171) hat über einen Fall von diabetischem Coma berichtet, bei welchem durch die von Minkowski ausgeführte Blutgasanalyse eine sehr hochgradige Verminderung des Kohlensäuregehalts des Blutes constatirt wurde, obgleich in der daniederliegenden Circulation und besonders auch in der durch die Aderlassbinde bedingten venösen Stauung Momente gegeben waren, welche eine Steigerung des Kohlensäuregehaltes des Blutes hätten erwarten lassen. Wolpe hebt hervor, dass das in diesem Falle gefundene hochgradige Sinken des Kohlensäuregehaltes des Blutes nicht von einer gesunkenen Kohlensäureproduktion herrühren könne, er führt dasselbe vielmehr auf eine verminderte Alkalescenz des Blutes zurück, welche durch die Bildung einer reichlichen Menge von Oxybuttersäure bedingt war. Bei einem solchen Falle könnte nur durch die Untersuchung des gesammten Stoffwechsels, in der von v. Pettenkofer und v. Voit geübten Weise entschieden werden, ob es sich um eine verminderte Kohlensäureausscheidung oder um eine Verminderung des Kohlensäuregehaltes des Blutes in Folge gesteigerter Kohlensäureabdunstung handelt. Im letzteren Falle müsste ja ceteris paribus die Kohlensäureausscheidung erhöht sein. Jedenfalls muss man angesichts der Untersuchungsergebnisse von v. Pettenkofer und v. Voit es als möglich erachten, dass der verminderte Kohlensäuregehalt des Blutes, welchen Minkowski in diesem Falle von diabetischem Coma constatirte, nicht oder nicht allein von einer durch gesteigerte Säurebildung bedingten Abnahme der Alkalescenz des Blutes, sondern vielmehr ganz oder wenigstens zum Theil von einer verminderten Kohlensäureproduktion herrührte.

Da die relative Verminderung der Kohlensäureproduktion in den Geweben der Diabetiker, welche sich durch verminderte Ausscheidung dieses Gases kundgibt, die Symptome der Zuckerharnruhr in zufriedenstellender Weise zu erklären vermag, wird man die verminderte Kohlensäureproduktion bei der Zuckerharnruhr als die primäre, die verminderte Aufnahme von Sauerstoff als die secundäre Störung ansehen. Diese verminderte Aufnahme von Sauerstoff ist übrigens, wie ich das für die verminderte Kohlensäureproduktion beim Diabetes annehme, eine relative; denn v. Pettenkofer und v. Voit haben nachgewiesen, dass der Diabetiker bei sehr reichlicher Nahrungsaufnahme ebensoviel Sauerstoff zu binden vermag, wie der Gesunde. Diese Verminderung der Sauer-

stoffnahme resultirt also beim Diabetes mellitus nicht aus dem Unvermögen des Kranken, eine genügende Menge von Sauerstoff zu absorbiren, sondern sie ist vielmehr als das Resultat des beim Diabetes mellitus herabgesetzten Sauerstoffbedürfnisses anzusehen. Letzteres ist die nothwendige Folge der bei der Zuckerharnruhr statthabenden Verminderung der Oxydation, wodurch sich, wie angegeben wurde, die Kohlensäureproduktion und damit die Kohlensäureausscheidung vermindert. Mit der Möglichkeit einer solchen Deutung der Verminderung der Sauerstoffaufnahme beim Diabetes mellitus haben bereits v. Pettenkofer und v. Voit (Zeitschr. f. Biologie III, 1867, S. 438) gerechnet, indem sie hervorheben, dass mit der Neigung der Organe (Organbestandtheile) zum Zerfalle und der leichten Zersetzbarkeit ihre Fähigkeit, Sauerstoff aufzunehmen, gemindert wird. Meissner (Lit.-Verz. No. 107) hat dann die Frage aufgeworfen: Ob nicht die Abnahme des Sauerstoffverbrauches beim Diabetes mellitus als Folge davon aufgefasst werden kann, dass bei dieser Krankheit so viel Material, welches sonst (in anderer Form, nicht als Zucker) der Oxydation unterliegt und viel Sauerstoff bindet, unverbrannt, unbenutzt hinausgegeben werden muss, sofern der Zucker als solcher eben zu schnell ausgeschieden wird und nun ein geringeres Sauerstoffbedürfniss da ist.

Auf der Grundlage der von mir vertretenen Anschauung über die relative Verminderung der Kohlensäureproduktion und das in Folge dessen herabgesetzte Sauerstoffbedürfniss bei der Zuckerkrankheit versteht sich auch mühelos die Neigung der Diabetiker zu einer verminderten Körperwärme. Die Thatsache, dass vorübergehende Glycosurien auch bei erhöhter Körperwärme entstehen können, soll später besprochen werden. Die subnormalen Temperaturen bei schweren Fällen von Diabetes mellitus sind bekannt. Die Körperwärme wird bei dieser Krankheit so lange eine normale oder nahezu normale sein können, als der Patient mit der Inanspruchnahme einer im Verhältniss zum Bedürfniss eines gesunden Menschen zu grossen Menge von Verbrennungsmaterial ein normales Kohlensäurequantum in seinem Protoplasma zu produziren vermag. Ist das nicht möglich, indem das erforderliche Verbrennungsmaterial aus irgend einem Grunde vorübergehend oder dauernd nicht in ausreichender Menge vorhanden oder disponibel ist, so wird die Kohlensäureproduktion in den Geweben des Körpers und damit auch die Körpertemperatur sich entsprechend erniedrigen.

Bis zu einem gewissen Grade ist eine Verringerung der Kohlensäureproduktion und somit auch ein davon abhängiger, etwas niedrigerer Stand der Körperwärme mit dem Fortbestande des Lebens wohl vereinbar. Die Wärmebildung ist in den verschiedenen Organen sehr verschieden. Man

weiss, dass betreffs der Wärmebildung eine sehr grosse Differenz zwischen Drüsen und Muskeln selbst in der Ruhe besteht. Demgemäss fand auch Chauveau (Lit.-Verz. No. 31) die Oxydationsprozesse in dem Musc. masseter des Hundes fast fünfmal intensiver, als in der Parotis. Jedoch könnte die Wärmebildung in den Organen, insbesondere auch in den Muskeln noch um Vieles grösser sein. Die grösstmögliche Menge von Kohlensäure wird in den Geweben des Körpers überhaupt nicht produzirt. Nach den Untersuchungen von Paul Bert (Lit.-Verz. No. 17) enthalten nämlich sowohl das Blut, als auch die Gewebe lange nicht so viel Kohlensäure, als sie enthalten könnten, die Muskeln eines verbluteten oder erstickten Thieres könnten nach seinen Berechnungen drei- bis viermal so viel Kohlensäure chemisch binden, als es in der That der Fall ist. Wir sehen also, dass die Kohlensäureproduktion im menschlichen Organismus offenbar auf Schwankungen in einem nicht allzuengen Spielraume eingerichtet ist. Dass die Kohlensäureproduktion thatsächlich von diesem ihr eingeräumten Rechte Gebrauch macht, lehren die Differenzen in der Kohlensäureausscheidung unter verschiedenen durchaus physiologischen Bedingungen.

Wir werden es demnach auch leicht begreiflich finden, dass unter den beim Diabetes mellitus obwaltenden Verhältnissen, d. h. bei den Hindernissen, welche der Bildung der normalen Menge von Kohlensäure in dem Protoplasma der Gewebe bei dieser Krankheit entgegenstehen, bei den leichteren Graden der Krankheit die normalen Mengen von Kohlensäure und somit auch die normale Körperwärme, freilich nur beim Verbrauche eines die Norm übersteigenden kohlenstoffhaltigen Verbrennungsmaterials, produzirt werden kann. Die Sache wird um so schwieriger, je höhere Grade der Diabetes mellitus erreicht. Wie ich oben (S. 134) auseinander gesetzt habe, gelingt es bei den schweren Fällen von Diabetes den Kranken nur unter Aufwendung eines überreichlichen, mit dem Fortschreiten der Krankheit beständig sich steigernden Verbrennungsmateriales, die gleichgrosse Kohlensäuremenge wie beim gesunden Menschen zu produziren. Die Gefahr besteht also bei dem Diabetes, und sie ist eine mit der Verschlimmerung des Krankheitsprozesses sich stetig vergrössernde, dass die in den Geweben und Organen sich bildende Kohlensäure den Bedürfnissen des Körpers immer weniger genügt, und dass die Temperatur dem entsprechend mehr und mehr hinter der Norm zurückbleibt. In je früheren Stadien der diabetische Prozess sich befindet, je leichter das Material beschafft werden kann, um die relative Verminderung der Kohlensäurebildung in den Geweben zu compensiren, welche meines Erachtens die wesentliche Störung beim Diabetes mellitus bildet, um so normaler gestaltet sich auch die Körperwärme der Diabetiker, um so besser ist unter sonst gleichen Verhältnissen die Prognose. Man darf wohl den Satz aufstellen, dass, wofern bei der

Zuckerharnruhr kein anderer Grund für die Herabsetzung der Körperwärme, nämlich keine vermehrte Wärmeabgabe vorhanden ist, die Intensität und die längere oder kürzere Dauer der Herabsetzung der Körperwärme sogar einen Massstab für den Grad und die Beständigkeit liefert, bis zu welchen die Verminderung der Kohlensäureentwickelung in den Geweben und Organen der Diabetiker gediehen ist. Unter allen Umständen ist beim Diabetes die durch reichliche, ja überreichliche Nahrungszufuhr nicht zu corrigirende, längere Zeit anhaltende Herabsetzung der Körperwärme ein prognostisch sehr ungünstiges Zeichen. Dasselbe ist um so ungünstiger, je mehr diese andauernde subnormale Temperatur trotz der Entziehung der Kohlenhydrate stattfindet. In solchen Fällen von Diabetes mellitus findet man thatsächlich nicht nur eine reichliche Zuckerausscheidung, sondern insbesondere eine ganz auffällige Vermehrung der Harnstoffausscheidung. Die Kranken geniessen wahrhaft erschreckende Mengen von Albuminaten und werden trotzdem, wofern keine die Körperwärme steigernde Complikation besteht, bei subnormaler Temperatur schnell scelettähnlich mager. Ich nehme an, dass bei solchen Kranken andauernd eine bis an die Grenzen des Möglichen herabgehende Verminderung der Kohlensäurebildung in dem Protoplasma der Gewebe und Organe des Körpers besteht, welche auch die subnormale Temperatur erklärt, und dass diese verminderte Kohlensäureentwickelung nicht mehr durch die reichliche Nahrungsaufnahme mit Vermeidung von Kohlenhydraten corrigirt zu werden vermag. Denn die geringe Ausnutzung des zur Verfügung stehenden Verbrennungsmaterials und die dadurch bedingte unzureichende Kohlensäurebildung bewirkt, dass auch die reichlichste Nahrungszufuhr unzureichend wird. Das sich bildende Glycogen findet in der geringen Menge von Kohlensäure keinen ausreichenden Schutz und wird, lange bevor es in seine Endprodukte umgewandelt ist, grösstentheils in Zucker umgesetzt mit dem Harne ausgeschieden.

Das sind die schwersten Grade des Diabetes mellitus, bei welchen auch der Eiweisszerfall — auf den ich später zurückkommen werde — seine höchsten Grade erreicht.

Kehren wir nun nochmals zur Glycosurie, diesem wesentlichen Symptome beim Diabetes mellitus, zurück, so geht aus meinen bisherigen Auseinandersetzungen hervor, dass ich annehme, dass die mehr oder weniger reichliche Entleerung von Zucker im Harn der Diabetiker im Wesentlichen von der fehlerhaften Kohlensäurebildung in den Geweben abhängig ist. Bei dem normalen Menschen ist vorauszusetzen, dass durch gewisse regulirende Einrichtungen, vor allem durch ein adäquates Verhältniss zwischen der sich in den Geweben des Körpers bildenden Kohlensäure einerseits und dem in den Geweben gleichzeitig enthaltenen Glycogen und diastatischen Ferment andererseits, im wesentlichen die Zuckerbildung

und der Zuckerverbrauch sich das Gleichgewicht halten. Beim Diabetes mellitus verhalten sich die Dinge anders. Die Umsetzung des Glycogens in Zucker geht wegen der unzureichenden Kohlensäurebildung in den Geweben daselbst so reichlich vor sich, dass Bildung und Verbrauch des Zuckers sich nicht mehr balanciren. Jedenfalls geht ein Theil des sich bildenden Zuckers, welcher bei seiner leichten Diffusibilität nicht verbraucht, d. h. verbrannt wird, in die Blutgefässe über, vermehrt den Zuckergehalt des Blutes und wird Ursache der Glycosurie. Es entsteht die Frage, wo und wie sich diese Prozesse im Organismus vollziehen. O. Nasse (Lit.-Verz. No. 118, S. 250) hielt es für wahrscheinlich, dass die Muskeln diejenigen Organe seien, welche den in das Blut auf irgend eine Weise gebrachten Zucker zerstören. Ich stelle mir diese Sache unter Rücksichtnahme auf die beim Diabetes obwaltenden Verhältnisse folgendermassen vor. Wie in einer Reihe anderer Organe wird auch in den Muskeln und in ihnen vielleicht besonders reichlich aus dem in ihnen befindlichen, wie auch immer entstehenden Glycogen Zucker gebildet. Indem derselbe sofort verbrannt, d. h. zur Kohlensäurebildung verwandt wird, können trotz seiner leichten Diffusibilität in der Norm entweder keine oder aber nur Spuren von Zucker in die Säftemasse übertreten. Wenn nun aber beim Diabetes wie in allen hier in Frage kommenden Organen und Geweben, so auch besonders in den Muskeln, welche an der Kohlensäurebildung (cf. oben S. 108) in so erheblicher und hervorragender Weise sich betheiligen, in Folge der Störung der Kohlensäurebildung das Glycogen nicht ausreichend vor der Wirkung der diastatischen Fermente, resp. auch des in den Muskeln enthaltenen geschützt wird, so tritt eine Störung zwischen Zuckerbildung und Verbrauch ein. Ein Theil des Zuckers wird sofort in die Säftemasse übertreten. Es entsteht auf diese Weise Hyperglykaemie, das venöse Blut führt denselben durch das rechte Herz in die Lungenarterien und die Lungenvenen, von da in das linke Herz und in den grossen Kreislauf. Durch die Nieren wird der überschüssige Zucker mit dem Urin ausgeschieden. Ob auf dem Wege durch die Blutbahn der Zucker in den verschiedenen Organen, welche er passirt, zum Theil abgelagert wird, um in ihnen zerstört zu werden, ob die Muskeln dabei vorzugsweise betheiligt sind, ob beim Diabetes die Organe resp. auch die Muskeln diese Fähigkeit, den Zucker zu zerstören, eingebüsst haben, alles dieses sind gegenwärtig unbewiesene Annahmen. Aus den vorstehenden Mittheilungen dürfte zum mindesten schon soviel hervorgehen, dass man das Zustandekommen der Glycosurie in bequemerer und, wie aus der weiteren Darstellung sich ergeben dürfte, in einer, mit dem gesammten diabetischen Prozesse mehr harmonirenden Weise zu erklären vermag, als

durch die Annahme der Nichtverbrennung des auch vom Diabetiker in normaler Menge gebildeten Zuckers.

Dagegen muss von vornherein zugestanden werden, dass bei ungenügender oder bei völlig mangelnder Zerstörung des Zuckers in den Geweben und Organen des menschlichen Organismus, insbesondere auch in den Muskeln Glycosurie entstehen kann und unter Umständen wirklich entsteht. Ich stimme O. Nasse vollkommen zu, dass bei verringerter Zersetzung des Zuckers in den Muskeln Glycosurie entstehen kann. Ich halte es mit ihm sehr wohl für möglich, dass der sogenannte Curarediabetes auf diese Weise entstehen mag. Dieser Forscher hebt ferner hervor, dass das Auftreten von Glycosurie bei Strychnintetanus vermuthen lasse, dass allzuheftige Anregung des Stoffwechsels, wie sie bei starkerschöpfenden Contraktionen vorkommt, die Zuckerzersetzung schädigen kann. Auch das ist zuzugeben, sowie auch, dass noch andere transitorische Glycosurien auf diese Weise sich erklären, d. h. dass dieselben durch verminderte Muskelthätigkeit und durch verringerte Zersetzung des Zuckers in den Muskeln oder in anderen Geweben des Organismus entstehen können. Wenn indessen O. Nasse glaubt, in derselben Weise die Thatsache erklären zu können, dass erstens bei manchen Diabetikern die Zuckerausscheidung durch Muskelthätigkeit vermindert oder aufgehoben werden kann, und dass man zweitens oft in der Nacht die Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus während der grossen Muskelruhe zunehmen sieht, so möchte ich ihm entgegenhalten, dass diese Thatsachen sich auch durch die gesteigerte Kohlensäurebildung bei der Muskelthätigkeit und die geringere bei der Muskelruhe erklären lassen. Der Diabetiker vermag eben in sehr vielen Fällen nach meiner Auffassung durch die gesteigerte Muskelthätigkeit deshalb die Zuckerausscheidung zu reduziren, weil die dabei gesteigerte Kohlensäureproduktion in den Geweben, vornehmlich in den Muskeln, die Wirkung des in denselben enthaltenen diastatischen Fermentes besser zu reguliren vermag.

Wie ich mir auch die Sachen zurechtlege, ich meine, dass weder die experimentellen Thatsachen, welche durch Versuche an Thieren gewonnen werden, noch auch die angeführten der Pathologie des Diabetes mellitus entlehnten Erfahrungen beweisen, ja es auch nicht einmal wahrscheinlich machen können, dass die Zuckerharnruhr des Menschen in Folge der Nichtverbrennung des in normaler Menge gebildeten Zuckers sich entwickelt. Die von O. Nasse erwähnten Erfahrungen beim Diabetiker, welche lediglich zur Erklärung einiger Symptome des entwickelten Diabetes verwerthet werden können, gestatten keinen Rückschluss auf die Pathogenese der Zuckerharnruhr; dagegen kann man dieselbe an der Hand der von mir mitgetheilten Anschauungen, wie wir soeben gesehen haben, ohne jede Schwierigkeit und überdies mit weit grösserer Wahrscheinlich-

keit deuten, indem sich dadurch nicht nur alle bei der Pathologie des Diabetes mellitus in Betracht kommenden Fragen verstehen, sondern auch die dem Arzte bei der Behandlung dieser Krankheit erwachsenden Aufgaben sicher präcisiren lassen, worauf wir später ausführlicher zurückkommen werden. Die Thierversuche, durch welche man transitorische Glycosurien erzeugen kann, welche sich durch die Annahme, dass der gebildete Zucker nicht zerstört sei, erklären lassen, dürfen deshalb nicht zur Erklärung der Entstehung des menschlichen Diabetes mellitus verwerthet werden, weil eben solche Glycosurien mit dieser Krankheit des Menschen absolut nicht identifizirt werden können. Hievon soll später noch die Rede sein. Vor Allem aber finden sich die diese Glycosurien erzeugenden Bedingungen durchaus nicht bei den an Diabetes mellitus erkrankenden Personen, worauf ich bei der Besprechung der ätiologischen Verhältnisse zurückkommen werde.

Findet somit, wie sich aus den vorstehenden Erwägungen ergibt, die Anschauung, dass der menschliche Diabetes auf einer nicht ausreichenden Verbrennung des auch bei dieser Krankheit in normaler Menge gebildeten Zuckers beruht, weder in den angegebenen aus Thierexperimenten sich ergebenden Thatsachen noch in einzelnen bei Diabeteskranken vorkommenden Symptomen eine Stütze, so ist überdies noch hinzuzufügen, dass auch v. Voit der Anschauung entgegentritt, dass den an der Zuckerharnruhr leidenden Kranken aus irgend einem Grunde die Fähigkeit mangele, Sauerstoff aufzunehmen und den Geweben zuzuführen. Man kann in einer verminderten Sauerstoffaufnahme also auch nicht den Grund dafür suchen, warum der in normaler Menge gebildete Zucker unzersetzt, als solcher mit dem Harn ausgeschieden wird. v. Voit hat hervorgehoben, dass der Zuckerkranke, wofern er eine entsprechend reichliche Nahrungsmenge zu sich nimmt, eine genügende Menge Sauerstoff aufnehmen könne, um den für gewöhnlich ausgeschiedenen Zucker zu verbrennen, und dass die Vorstellung, als rühre der abnorme Gewebszerfall bei Diabetes von der ungenügenden Sauerstoffbindung her, nicht begründet sei. v. Pettenkofer und v. Voit haben gefunden, dass auch der Diabetiker bei dem Genusse sehr reichlicher Nahrung so viel Sauerstoff aufzunehmen vermag, wie der Gesunde. v. Voit hat sich, nachdem er die früher von ihm und von v. Pettenkofer gemachte Annahme, dass beim Diabetes ein Missverhältniss zwischen Zersetzung und Sauerstoffaufnahme stattfände, verworfen hatte, eine andere Anschauung von dem Zustandekommen der Zuckerharnruhr gebildet, welche wir hier etwas genauer ins Auge fassen müssen. Diese v. Voit'sche Ansicht entbehrt, wie sich meines Erachtens sehr leicht erweisen lässt, einer festen Basis und ist ganz hypothetisch. v. Voit (Lit.-Verz. No. 160, S. 228) spricht sich dahin aus, dass bei der

Zuckerharnruhr aus irgend einer Ursache mehr Eiweiss und Fett in Zerfall gerathen, dass aber daneben vor allem die Bedingungen für die Zersetzung des in normaler Menge vorhandenen Zuckers nicht mehr gegeben sind. v. Voit betont dabei (l. c. S. 228) ausdrücklich, dass beim Diabetes wahrscheinlich nicht einmal mehr Zucker wie beim Gesunden bei gleichem Stoffzerfall entsteht, er werde nur nicht zerstört wie normal. Diese Möglichkeit der Zuckerzersetzung nehme beim Diabetes allmälig ab; zuerst könne unter Umständen vom Diabetiker noch viel Zucker zerlegt werden, und es gehe nur bei reichlicher Aufnahme von Kohlenhydraten Zucker in den Harn über; in intensiveren Fällen werde nur noch ein kleinerer Theil des Zuckers umgesetzt, so dass bei rein animalischer Kost kein Zucker im Harne nachweisbar sei, weil der aus Eiweiss entstandene Zucker verbrannt wird, zuletzt fehle die Möglichkeit der Zuckerzersetzung vollständig, und es finde sich auch Zucker im Harn bei animalischer Diät. Von der Rolle, welche das Glycogen beim Diabetes spielt, erwähnt v. Voit nichts. Als Hauptquelle des Harnzuckers beim Diabetes sieht v. Voit den den Kohlenhydraten der Nahrung entstammenden Zucker an, welcher unverändert wieder abgeschieden werde. Dass der aus dem Darme resorbirte Zucker sehr rasch aus dem Blute wieder entfernt wird, dafür sprechen die Beobachtungen von v. Mering und Külz. Dieselben haben ergeben, dass die Zuckermenge nach Brodzufuhr beim Diabetes mellitus schon nach einer Stunde zunimmt und bereits nach 3 Stunden ihr Maximum erreicht. Als Grund für die mangelnde Zersetzung des Zuckers beim Diabetes nimmt v. Voit an, dass bei dieser Krankheit den Zellen — obwohl das Vermögen derselben chemische Verbindungen zu spalten, nicht abgenommen hat, indem beim Diabetes Eiweiss und Fette in grosser Menge zersetzt werden — die Fähigkeit fehlt, den Zucker zu zersetzen. Während v. Voit im allgemeinen bei dem Diabetes mellitus den Uebertritt des im Darm gebildeten Zuckers für die Hauptquelle des mit dem Harn ausgeschiedenen Zuckers hält, nimmt dies v. Frerichs nur für die schweren Fälle des Diabetes an. Ich werde auf die von v. Frerichs zur Stütze seiner Ansicht beigebrachten Gründe sogleich näher eingehen und dabei Gelegenheit haben, meine eigene Stellung zu dieser Frage anzugeben. Muss es aber als an sich unwahrscheinlich erscheinen, das Unvermögen der Zellen, den Zucker zu zersetzen, während sie andere chemische Verbindungen, wie Eiweiss und Fett beim Diabetes mellitus noch in grosser Menge zu zersetzen vermögen, als Ursache der Glycosurie beim Diabetes mellitus anzuklagen, wie dies v. Voit thut, so können wir diese Hypothese um so leichter entbehren, als die von mir auf Grund eines grossen experimentellen Materials aufgestellte Theorie: dass die Glycosurie beim Diabetes mellitus auf mangelhafter Regulirung der

Thätigkeit der in den Geweben und Organen enthaltenen diastatischen Fermente beruhe, in Folge deren das in denselben enthaltene Glycogen rasch in Zucker umgesetzt werde, nicht nur für die Deutung der von mir (cf. S. 135) als protoplasmatische, sondern auch für die Erklärung der von mir als alimentäre bezeichneten Glycosurie bei der Zuckerharnruhr als ausreichend erscheint. Ueber den letzteren Punkt sollen hier einige erläuternde Bemerkungen mitgetheilt werden. Das Stärkemehl wird im Verdauungskanale zunächst in Dextrinarten und zuletzt in Zucker umgewandelt. Ueber die Resorption der ersteren sind die Akten noch nicht geschlossen. Hoppe-Seyler (Lit.-Verz. No. 72, S. 353) sagt: „In wie weit Dextrin ohne vorherige Ueberführung in Zucker resorbirbar ist, ist schwer zu sagen, Brücke (Lit.-Verz. No. 29, S. 346) hält es für wahrscheinlich, dass auch Dextrin, namentlich Achroodextrin resorbirt wird. Nach den Untersuchungen von Naunyn (Lit.-Verz. No. 129) ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Leber einen Theil ihres Glycogens bei amylumreicher Nahrung aus dem ihr mit dem Pfortaderblut zugeführten Dextrin bildet, recht gross. Auch vom chemischen Standpunkte kann man sich sehr leicht vorstellen, dass die dextrinartigen, der Stärke nahestehenden Stoffe in irgend einer Weise in das ihnen sehr ähnliche Glycogen übergeführt werden und als solches deponirt werden. Wenn dagegen aber vom chemischen Standpunkte aus der Vorstellung, dass im Organismus Zuckerarten in Glycogen übergeführt werden, Schwierigkeiten entgegenstehen, indem von der Dextrose, sowie vom Rohrzucker und seinen Umwandlungsprodukten bis jetzt ausserhalb des Organismus von den Chemikern unter Anwendung gelinde wirkender Reagentien keine Umsetzung in Dextrin, Gummi und glycogenartige Stoffe bekannt ist, sondern diese Umsetzung seither nur mit Hilfe von concentrirter Salz- oder Schwefelsäure oder energisch wirkenden Reagentien erzielt worden ist, so ist doch sicher nachgewiesen, dass die Darreichung zuckerreicher Nahrung zur Bildung von Leberglycogen wesentlich beitragen könne, auch ohne dass dem Dextrin dabei ein Antheil zukommt (vergl. v. Wittich, Lit.-Verz. No. 170, S. 373). Es müssen also bei dieser Umsetzung von Zuckerarten in Glycogen zur Zeit unbekannte Faktoren thätig sein. Dass auch die Zufuhr von Eiweiss die zur Bildung von Glycogen erforderlichen Bedingungen bietet, ist bekannt (vergl. v. Wittich, ebendas. S. 374). Wir werden also annehmen dürfen, dass das Leberglycogen, abgesehen von dem, welches dem resorbirten Dextrin und den der Leber zugeführten Eiweisskörpern entstammt, aus den Zuckerarten gebildet wird, welche — entweder direkt in den Nahrungskanal eingeführt oder in demselben aus Stärkemehl gebildet — durch die Pfortaderwurzeln in die Leber gelangen, insoweit dieser Zucker nicht eine andere Verwen-

dung findet. Ich würde also annehmen, dass das in der Leber, wie auch immer entstehende Glycogen, welches beim gesunden Menschen eine allmälige Umsetzung erfährt, beim Diabetes aus den erörterten Gründen ungenügend geschützt, zu schnell in Zucker übergeht und als solcher ins Blut aufgenommen Hyperglykämie und demnächst Glycosurie veranlasst. Dabei halte ich es wohl für möglich, dass beim Diabetiker, wie bei dem Nicht-Diabetiker (s. o. S. 135) unter Umständen ein Theil des aus dem Darme in das Blut der Pfortader übertretenden Zuckers direkt mit dem Harn ausgeschieden wird. Es ist bereits oben (S. 147) der Beobachtungen gedacht worden, welche ergeben, dass beim Diabetiker schon sehr kurze Zeit nach Brodgenuss die Zuckerausscheidung im Harn beginnt. E. Külz (Lit.-Verz. No. 90) meinte, dass, wenn die Ansicht mehrerer Autoren, dass beim Diabetes mellitus aus den eingeführten Kohlenhydraten in der Leber Glycogen gebildet, dieses saccharifizirt und als Traubenzucker mit dem Harn ausgeschieden wird, als unzweifelhaft richtig erwiesen würde, man staunen müsste, mit welcher Geschwindigkeit sich diese Prozesse vollziehen.

Wenn auf Grund der (S. 148) erwähnten Naunyn'schen Untersuchungen anzunehmen sein dürfte, dass das unter dem Einflusse der „augenblicklichen Wirkung“ (cf. Maly, Lit.-Verz. No. 103, S. 32) des Gesammtspeichels aus dem genossenen Stärkemehl entstandene Dextrin resorbirt wird, und dass auf diese Weise ein Theil des Leberglycogens entsteht — Prozesse, welche sich doch in kürzester Frist vollziehen können — wenn es dann ferner keine Schwierigkeiten hat, sich vorzustellen, dass dieses Leberglycogen durch das diastatische Ferment der Leber unter dem Einflusse der verminderten Kohlensäurebildung in dem Parenchyme dieser Drüse sehr rasch in Zucker umgesetzt wird, so ist es sehr wohl verständlich, wenn beim Diabetes mellitus bereits $^1/_2$ Stunde nach Brodgenuss die Zuckerausscheidung durch den Harn beginnt. Die Resultate der experimentellen Untersuchungen über die Verdauung der Stärke vom Hundemagen können, wie dies neuerdings von einer Seite geschehen ist, hier nicht herangezogen werden. Dass nämlich beim Menschen die Umwandlung der Stärke im Magen relativ mehr als beim Hunde — bei welchen dieselbe weit mehr auf Rechnung der Milchsäuregährung zu setzen ist — durch den Speichel veranlasst wird, indem derselbe wegen der schwächeren sauren Reaktion des menschlichen Magensaftes länger einwirken kann, ist bereits von Brücke (Lit.-Verz. No. 29, S. 312) hervorgehoben worden. Kann nun auf diese Weise durch die Veränderung des Stärkemehls im Magen des Diabetikers der raschesten Glycogen- resp. Zuckerbildung in der Leber Vorschub geleistet und in raschester Weise dadurch Glycosurie erzeugt werden, so ist es auch nicht schwer zu verstehen, wenn das Maxi-

mum derselben bereits nach 3 Stunden erreicht wird. Es ist das wohl eine genügende Zeit für alle hierbei in Frage kommenden Prozesse. Denn die rasche Wirkung des diastatischen Ferments des Pankreas ist bekannt, ebenso kann nicht daran gezweifelt werden, dass die Resorption und der Transport des gebildeten Zuckers durch die Pfortader in die Leber, sowie dass die Umsetzung eines Theiles desselben in Leberglycogen — wobei ich übrigens die Möglichkeit des direkten Uebertrittes eines Theiles des aus dem Darme in das Blut aufgenommenen Zuckers in den Harn zugebe — und endlich dass die unter dem Einflusse des diastatischen Leberfermentes, dessen Wirkung in Folge der unzureichenden Kohlensäureproduktion in der Leber nicht in normaler Weise regulirt ist, sich vollziehende Umwandlung des Leberglycogens in Zucker Vorgänge sind, zu deren vollen Entwicklung die angegebene Zeit genügt. Dass diese Prozesse in dieser Zeit beendet sein müssen, ist von Niemandem behauptet worden.

Auf Grund der soeben mitgetheilten Erörterungen finde ich keinen Grund, weshalb nicht als die wesentlichste Quelle des beim Diabetes mellitus mit dem Harn ausgeschiedenen Zuckers das in den verschiedenen Geweben und Organen des Körpers sich ablagernde, resp. sich bildende Glycogen anzusehen ist. Indessen ist, wie schon angegeben, nichts gegen die Annahme einzuwenden, dass ein Theil des Zuckers, nachdem er aus dem Darm in die Säftemasse aufgenommen ist, von hier aus direkt durch den Harn, ohne vorher als Glycogen irgendwo deponirt gewesen zu sein, ausgeschieden wird. Aber dass auf diese Weise allein jemals Diabetes mellitus entsteht, das möchte ich mit aller Bestimmtheit ebenso in Abrede stellen, wie dass der Diabetes mellitus dadurch unterhalten werden kann. v. Frerichs (Lit.-Verz. No. 55, S. 273) hält das aber bei den schweren Fällen von Diabetes für das Regelmässige. Er meint, dass die Glycogenbildung in der Leber bei vorgeschrittener diabetischer Krankheit allmälig vollständig erlischt, und dass die aus dem Darme aufgenommenen Zuckerstoffe direkt mit dem Pfortaderblute in den grossen Kreislauf übergeführt werden und somit das Blut überschwemmen. Die für die Richtigkeit dieser Behauptung von v. Frerichs als Beweis angeführten Versuche, welche ich übrigens — es ist mir Gewissenssache, dies hier zu betonen, indem ich die Versuche citire — für absolut unzulässig halte, beweisen sicher das nicht, was sie sollen. Es wurden nämlich bei einem ganz gesunden Manne und bei zwei an Diabetes mellitus leidenden Kranken 4½—5½ Stunden nach der gleichen Mahlzeit, wobei viel Amylaceen genossen wurden, mittelst eines feinen, sorgfältig desinfizirten Trocars, der in die Leber eingestossen wurde, Theile derselben — bisweilen nur wenige Tropfen Blut, gewöhnlich auch einige Leberzellen bald isolirt, bald in Gruppen vereinigt,

gelegentlich auch ein etwas grösseres, wurmförmiges Stück der Lebersubstanz — entfernt. Die Untersuchung ergab bei dem ganz gesunden, nur dem Alkoholmissbrauch etwas ergebenen Manne reichliche Glycogenmengen in der Leber, während bei einem anderen an Diabetes mellitus leidenden Manne die Leberzellen fast frei von Glycogen waren und bei einer an derselben Krankheit leidenden Frau in den Leberzellen ziemlich reichliche Glycogenmengen vorhanden waren. Die Vertheilung des Glycogens war keine gleichmässige. Die Untersuchung der Trockenpräparate, die von wiederholten solchen Punktionen herrührten, lieferte dasselbe Ergebniss, d. h. Glycogenmangel bei Fall II, mässige Glycogenmengen bei Fall III. Der Schlusssatz des von v. Frerichs über diese Beobachtungen erstatteten Referats ist übrigens nicht ganz correkt; indem „fast frei von Glycogen" und „Glycogenmangel" bei Fall II, sowie „ziemlich reichliche" und „mässige Glycogenmengen" bei Fall III doch nicht als gleichwerthig anzusehen sind. Aus den von v. Frerichs mitgetheilten Beobachtungen lässt sich mindestens mit demselben, ja sogar, wie ich meine, mit weit grösserem Rechte schliessen, dass der Diabetiker $4^1/_2$—$5^1/_2$ Stunden nach dem Genusse einer reichlichen Menge von Amylaceen, das aus dieser gebildete und in der Leber deponirte Material bereits verbraucht hat, wofern man überhaupt aus dem Glycogengehalt so geringer Leberpartikelchen einen Schluss auf den Glycogengehalt der ganzen Leber beim Diabetiker und beim gesunden Menschen wagen will. Eine Berechtigung dazu liegt nicht vor. Es haben nämlich die Untersuchungen von v. Wittich (Lit.-Verz. No. 169, No. 8, S. 117) an der Leber von Thieren — und es ist kaum anzunehmen, dass dies beim Menschen anders sein sollte — ergeben, dass der Glycogengehalt der Leber nicht in allen Theilen derselben gleichmässig vertheilt ist. Es funktioniren nicht alle Partien dieses Organs gleichzeitig. Es stimmt dies auch mit der Ungleichzeitigkeit der Funktion der einzelnen Abschnitte anderer Drüsen, so der in den Speicheldrüsen, in den Nieren (R. Heidenhain) u. s. w. Ein ganz analoges Verhalten wie die Leber zeigen betreffs ihres Glycogengehalts auch die Muskeln. Barfurth (Lit.-Verz. No. 5, S. 397) bemerkt in dieser Beziehung, dass in demselben Muskel einzelne Muskelfasern reichlich Glycogen enthalten können, während andere glycogenfrei sind, sowie dass dasselbe Verhältniss sich in den Fibrillen der einzelnen Muskeln wiederholt. — Jedenfalls darf man nicht, was v. Frerichs thut, die betreffs des Glycogengehalts der durch Punktion von Leberfragmenten gewonnenen Resultate mit der von Külz vielfach gemachten Erfahrung, dass bei Diabetikern nach Genuss von stärkemehl- oder zuckerhaltiger Nahrung schon nach $^1/_2$—1 Stunde der Zucker im Harn wiedererscheint, in Parallele stellen, und zwar schon deshalb nicht, weil der Zeitraum, in welchem das

Glycogen aus der Leber verschwinden konnte, bei den von v. Frerichs berichteten Versuchen viel länger war, als in den Külz'schen Beobachtungen.

Wenn nun v. Frerichs meint, dass die letzteren bei einer vorherigen Umwandlung in Glycogen etc. kaum verständlich wären, so sehe ich dies, wie bereits bemerkt (S. 150), als keinen schwer wiegenden Einwand an. Ich gebe indessen, wie auch schon erwähnt wurde, ohne Weiteres die Möglichkeit zu, dass bei Diabeteskranken gelegentlich durch direkten Uebergang von Zucker aus dem Darme, ohne dass der Zucker vorher als Glycogen abgelagert worden war, in das Blut, Hyperglykämie sich entwickeln und demzufolge Glycosurie auftreten kann. Unter welchen Umständen dies geschehen kann, darüber fehlt uns jede sichere Einsicht. Es ist daher wohl auch zum mindesten verfrüht, wenn man gewisse, übrigens noch controverse Versuche, wie die von Pink (Lit.-Verz. No. 130) und G. Heidenhain (Lit.-Verz. No. 67), welche beweisen sollen, dass der Zucker im Magen oder im Darme gewisse Umwandlungen erfahren müsse, um in der Leber als Glycogen abgelagert zu werden, dass der Zucker aber, wofern er im Magen oder im Darme diese Umwandlung nicht erfährt, direkt in den Urin übergeht, zur Deutung der Glycosurie, resp. des Diabetes bei schweren Erkrankungen des Pankreas benutzt hat. Man stellte sich nämlich vor, dass eine krankhafte Veränderung oder der gänzliche Mangel des Pankreassaftes die Glycogenbildung in der Leber wegen ungeeigneter Beschaffenheit des ihr vom Darm zugeführten zuckerhaltigen Materials zu verhindern vermöge (cf. Demange, Lit-Verz. No. 38, S. 612). Kehren wir nun aber noch einen Augenblick zu den von v. Frerichs mitgetheilten Beobachtungen und von ihm aus denselben gezogenen Schlüssen über die Grösse des Stoffwechsels des Glycogens in der Leber beim Diabetiker zurück, so lässt sich über dieselben wohl dasselbe sagen, was O. Nasse (Lit.-Verz. No. 118, S. 251) über die Grösse des Stoffwechsels des Glycogens unter normalen Verhältnissen bemerkt. O. Nasse hebt hervor, dass wir uns einstweilen darüber keine Vorstellung bilden können, dass man sich aber keinesfalls zu dem Fehler verleiten lassen dürfe, in dem momentanen Glycogengehalt einen Massstab für die Grösse desselben zu sehen. Die am wenigsten thätigen Muskeln haben den höchsten Glycogengehalt. Ich möchte hinzufügen, dass z. B. der relativ hohe Glycogengehalt in dem Gehirn der an Coma rasch gestorbenen Diabetiker (cf. oben S. 136) sich möglicherweise daraus erklärt, dass das Glycogen hier am wenigsten schnell umgesetzt wird.

Die von v. Voit und v. Frerichs mit besonderer Wärme vertretene Anschauung (vgl. oben S. 147 u. S. 150), dass der im Darme ent-

standene Zucker direkt ins Blut übertrete, Hyperglykaemie und Glycosurie veranlasse, ist übrigens schon von Rollo ausgesprochen worden. Er dachte sich, dass die schlechte Verarbeitung der Nahrungsmittel im Darmkanale dem Blute eine grössere Zuckermenge liefere. Auch Bouchardat vertrat früher eine ähnliche Ansicht, welche er später aber aufgab. Er dachte sich, dass der Diabetes mellitus eine Krankheit des Verdauungskanals sei, in Folge deren Amylum zu schnell in Zucker übergeht oder bei welcher der Zucker zu langsam sich in Milchsäure umwandelt, und dass auf diese Weise der abnorm reichliche Zuckergehalt des Blutes entstehe. — Die von Pink und G. Heidenhain vertretene Meinung, dass durch den Mangel des Pankreassekretes die Möglichkeit gegeben sei, dass der Zucker aus dem Darm, ohne vorher in der Leber als Glycogen deponirt gewesen zu sein, in das Blut direkt übergeht, wurde bereits angeführt. — Jedenfalls ist soviel festgestellt, dass die Grösse der Zuckerausscheidung mit dem Harn unter allen Umständen beim leichten wie beim schweren Diabetes in einem direkten Verhältnisse zu der Quantität der genossenen Amylaceen steht. Es wird daher ein Diabetiker, welcher bei Genuss von viel Amylaceen sehr viel Zucker ausscheidet, durchaus nicht als mehr gefährdet, sondern vielmehr ceteris paribus als weit günstiger situirt anzusehen sein, als ein Diabetiker, welcher beim Ausschlusse aller Amylaceen aus der Nahrung nur wenig Zucker ausscheidet. Es wird demnach der von Bouchard (Lit.-Verz. No. 21 S. 204) ausgesprochene Satz, dass die Fälle von Diabetes mellitus als leichte anzusehen sind, bei welchen die Zuckerausscheidung 50 g pro Tag nicht übersteigt, dahin zu präcisiren sein, dass diejenigen Fälle von Diabetes mellitus als leichte anzusehen sind, welche trotz einer gemischten Nahrung, d. h. trotz des Genusses der auch den Gesunden je nach Alter und Beschäftigung zuzubilligenden Menge von Amylaceen nicht mehr als 50 g Zucker mit dem Harne in 24 Stunden ausscheiden. Ein solcher Diabetiker würde, wenn ich die bei ihm vorhandenen Störungen nach meiner Auffassung über die Ursache des Diabetes definiren soll, in der Lage sein, noch einen ansehnlichen Theil des aus den genossenen Amylaceen entstehenden Glycogens zu schützen. Indem derselbe, wenngleich selbstredend hinter dem Gesunden weit zurückbleibend, doch im Verhältnisse zu dem schweren Diabetiker ziemlich viel Kohlensäure aus einer gewissen Menge Verbrennungsmaterial in den Geweben und Organen seines Körpers zu bilden vermag, ist es ihm möglich, wenngleich nur einen Theil auch des Glycogens, welches aus den Amylaceen der Nahrung sich bildet, vor zu rascher Umsetzung in einfacher constituirte, leichter diffusible Kohlenhydrate, insbesondere in Zucker zu bewahren und somit die Glycosurie, wenngleich nicht zu verhüten, so doch erheblich einzuschränken. —

Da wohl fast allerwärts, wo Säftecirculation und Stoffwechsel im lebenden Organismus besteht, wo also innere Athmung und somit Bildung von Kohlensäure in dem Protoplasma stattfindet, wie wir auseinandergesetzt haben, auch diastatische Fermente und Glycogen in geringerer oder grösserer Menge vorhanden sind, so ist es verständlich, dass ich die Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus als die Wirkung, das Resultat einer Erkrankung fast des gesammten Protoplasmas, der meisten Organe und Gewebe ansehe. Wenn sich dieselben beim Zustandekommen dieses Symptoms in verschiedener Intensität, und zwar je nach der Quote, in welcher die geschilderten dabei mitspielenden Faktoren in ihnen vorhanden sind, d. h. je nach der Menge der in dem Protoplasma der verschiedenen Gewebe und Organe sich entwickelnden Kohlensäure und ihrem Verhältnisse zu dem disponiblen diastatischen Ferment und dem Glycogen sich betheiligen, so meine ich doch, dass bei der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus in seinen verschiedenen Graden oder Stadien die Leber und Muskeln als die hervorragend, wo nicht als die meistbetheiligten Organe anzusehen sind; denn in ihnen sind die von mir für die rasche Glycogenumsetzung bei dem Diabetes mellitus als nothwendig supponirten Faktoren bei abnormer Thätigkeit ihres Protoplasmas nicht nur in ausgesuchtester Weise vereinigt, sondern bei der Massigkeit und dem grossen Volumen dieser Organe, die überdies eine so wichtige Rolle beim Stoffwechsel im allgemeinen spielen, werden die in Rede stehenden Störungen der Kohlensäurebildung und ihre Folgen auch in quantitativer Beziehung am meisten ins Gewicht fallen. Diese grosse, ja dominirende Rolle der Leber sowie der Muskeln bei der Pathogenese der Zuckerharnruhr nun zugegeben, halte ich es nichtsdestoweniger zum mindesten für verfrüht, von einem besonderen Leber- oder Muskeldiabetes zu sprechen. Denn auch in den schweren Fällen von Diabetes mellitus wird sich, selbst bei Ausschluss der Kohlenhydrate aus der Nahrung, die Leber mit ihrem so energischen Stoffwechsel, bei dem es sich doch nicht allein um Umsetzungen stickstofffreier Substanzen, sondern auch um eine vermehrte Zuckerbildung aus dem aus Albuminaten entstehenden Glycogen handelt, betheiligen. Indess wird allerdings als sehr wahrscheinlich anzunehmen und zuzugeben sein, dass bei den leichten Fällen von Diabetes die wegen unzureichender Kohlensäurebildung sich zu rasch vollziehende Umwandelung des in der Leber aus den genossenen Amylaceen gebildeten und abgelagerten Glycogens den wesentlichsten Antheil an der Zuckerausscheidung hat, so dass in diesem Stadium des Diabetes die Leber sich wenigstens zunächst und wahrscheinlich vorzugsweise betheiligt. Dass aber auf der anderen Seite Störungen der Kohlensäurebildung in den einen so grossen Theil unseres Körpers bildenden

Muskelmassen, in denen überdies alle bei der Zuckerbildung im Thierkörper in Frage kommenden Faktoren eine so wichtige Rolle spielen, für die Entstehung und den Bestand aller schweren Diabeteserkrankungen von schwerwiegendster Bedeutung sind, braucht hier nur angedeutet zu werden.

Es muss aber jetzt vor Allem noch bemerkt werden, dass die Betheiligung jedes der verschiedenen Organe sowie des Gesammtorganismus an dem diabetischen Prozesse nicht allein nach der Grösse der dabei stattfindenden Ausscheidung von Zucker mit dem Harn bemessen und beurtheilt werden kann, sondern dass der für die Existenz des Individuums nicht minder wichtige vermehrte Eiweisszerfall, welcher in der Steigerung der Harnstoffausscheidung seinen Ausdruck findet und aus der quantitativen Bestimmung derselben am einfachsten ermessen werden kann, von hervorragendster Bedeutung ist. v. Voit bemerkt ausdrücklich, dass ein Diabetiker verhältnissmässig mehr Eiweiss als ein Gesunder zum Zerfall bringt (Lit.-Verz. No. 160 S. 225). Auffälligerweise kam nun ein hervorragender Pathologe, Bouchard, in dieser Beziehung zu anderen Resultaten. Bei der Wichtigkeit der Sache muss dem Grunde dieser auffälligen Divergenz seiner Ansicht hier nachgegangen werden. Bouchard (Lit.-Verz. No. 21 S. 210 u. f.) hat angegeben, dass Diabetes mellitus und Azoturie nicht in Wechselbeziehung stehend (corrélatifs) seien. Bouchard schliesst das daraus, dass er bei 40 % seiner Diabetiker keine Vermehrung des Harnstoffes nachweisen konnte; bei weiteren 40 % fand er vermehrte und nur bei 20 % übermässige Harnstoffausscheidung. Bouchard beobachtete Azoturie in leichten wie in schweren Fällen von Diabetes mellitus, wobei, was schon oben (S. 153) bemerkt wurde, nicht zu übersehen ist, dass er als leichte Diabetesfälle solche ansieht, bei denen die tägliche Zuckerausscheidung mit dem Harne 50 g nicht erreicht. Bouchard betont ferner, dass von seinen fetten Diabetikern die eine Hälfte Azoturie gehabt habe, dass bei der anderen Hälfte aber die Harnstoffausscheidung normal oder subnormal gewesen sei. Bouchard setzt sich auf diese Weise, indem er nämlich geradezu die allgemeine Anschauung, welche die Annahme einer dem gesteigerten Eiweisszerfalle entsprechende vermehrte Harnstoffausscheidung für eine nothwendige Begleiterscheinung des Diabetes mellitus erachtet, für „nicht exakt“ hält, mit den von einer Reihe zuverlässiger Beobachter sorgfältigst ausgeführten Untersuchungen über den Stoffwechsel beim Diabetes mellitus in Widerspruch (cf. v. Pettenkofer und v. Voit Lit.-Verz. No. 127 S. 425 u. flgde., wo sich eine Zusammenstellung der in dieser Beziehung angestellten Untersuchungen findet). Fragen wir nun, auf welche Weise diese Widersprüche zwischen Bouchard und den übrigen Beobachtern zu er-

klären sind, so dass er, während die letzteren angeben, dass der Diabetiker verhältnissmässig mehr Eiweiss zum Zerfalle bringt wie ein Gesunder, behauptet, dass 40 % seiner Diabetiker und zwar ebenso an der leichten wie der schweren Form der Zuckerharnruhr leidende Patienten keine Symptome des vermehrten Eiweisszerfalles zeigten. Die Antwort auf diese Frage ergibt sich aus der tabellarischen Uebersicht von Bouchard's 75 Beobachtungen (Tableau analytique de 75 observations de diabète Lit.-Verz. No. 21 S. 218). Bouchard's Material von Diabeteskranken ist ein so eigenartiges, dass dasselbe etwas genauer erläutert zu werden verdient. Bouchard zählt in dieser zur Begründung seiner Ansichten mitgetheilten Tabelle (l. c. S. 218 und flgde.) Fälle von Diabetes auf, wo die Kranken bei gewöhnlicher Diät nur je 16, 10, 6, 5, 3 ja 2 g Zucker in 24 Stunden ausschieden. Er berichtet ferner über Diabetiker, welche trotz des Missbrauches von mehl- und zuckerhaltiger Nahrung bei sitzender Lebensweise nur je 51, ja nur 16 g und bei übergrosser Nahrungszufuhr im Allgemeinen nur je 7 oder gar nur 2,8 g Zucker während eines Tages ausschieden. In 9 Fällen in der Tabelle Bouchard's fehlt die Angabe der ausgeschiedenen Harnmenge, in je 4 Fällen vermisst man den Ausweis über die Quantität des von den Kranken ausgeschiedenen Harnstoffs oder des Zuckers ober beider Substanzen. Angesichts einer relativ nicht geringen Zahl von Fällen, muss man — wofern man sich auf das beigebrachte gedruckt vorliegende Material allein zu stützen hat — die Frage aufwerfen, ob es sich denn dabei überall um Erkrankungen an Diabetes mellitus handelt. Denn wir finden in Bouchard's Tabelle Fälle aufgezählt, wo z. B. bei gewöhnlicher Kost 1480 ccm Harn mit 6,7 g Zucker und 20,12 Harnstoff oder wo bei 1140 ccm Harn 3,8 g Zucker mit 30,8 g Harnstoff in 24 Stunden ausgeschieden wurden. Man könnte daran denken, ob hier nicht vielmehr Fälle von transitorischer Glycosurie, welche ausser der geringfügigen Zuckerausscheidung mit dem Harn keine anderweitige Störung des Stoffwechsels erkennen lassen, vorliegen. Angesichts ferner der Bouchard eigenthümlichen Anschauung, welche, ohne Rücksicht auf die Nahrungsaufnahme zu nehmen, jeden Diabetesfall für schwer hält, der mehr, und jeden für leicht hält, welcher weniger als 50 g Zucker in 24 Stunden ausscheidet: findet man eine, wie ich meine, ausreichende Erklärung, auf welche Weise Bouchard zu seinen den herrschenden Ansichten so sehr widersprechenden Schlüssen kommen konnte. Es wäre zu wünschen, dass Bouchard sich entschlösse, über die an seinen Diabeteskranken angestellten Stoffwechseluntersuchungen genauere Mittheilungen zu machen. Denn wofern seine Schlüsse nicht auf einer breiteren Basis fundirt sind, als auf dem in seinem Tableau analytique mitgetheilten Beobachtungsmaterial, können sie uns von der Richtigkeit der von ihm

vertretenen Anschauungen durchaus nicht überzeugen. Es ergibt sich also aus diesen Erörterungen, dass die Bouchard'schen Mittheilungen die anderweitigen entgegengesetzten Beobachtungen in keiner Weise zu erschüttern vermögen. Gehen wir nun auf den beim Diabetiker im Vergleiche mit dem Gesunden verhältnissmässig grösseren Eiweisszerfall etwas näher ein, so will ich mit Uebergehung älterer verwandter Untersuchungen zunächst der bemerkenswerthen Resultate von Gaethgens gedenken. Gaethgens (Lit.-Verz. No. 58) nahm während 15 Tagen genau die gleiche Nahrung ein, wie ein Diabetiker, eine Nahrung, welche der Gesunde eben bewältigte, bei welcher der Diabetiker aber immer über Hunger klagte. Gaethgens und sein Diabetiker befanden sich in einem Zustande, welcher weder vollkommen Ruhe noch Bewegung genannt werden konnte. Das Resultat der dabei angestellten Stoffwechseluntersuchungen resumirt Gaethgens folgendermassen: „Der Diabetiker liefert ceteris paribus mehr Harnstoff, Schwefelsäure und Phosphorsäure als der Gesunde. Dieser Ueberschuss ist nur zum kleineren Theile als das Resultat eines secundären Vorganges (vermehrte Saftströmung durch die Gegenwart von Zucker im Blute), zum grösseren Theile dagegen von der spezifischen Krankheitsursache (gesteigerte Zersetzung der Albuminate des Körpers) unmittelbar abhängig aufzufassen.“ v. Pettenkofer und v. Voit fanden ferner bei allen ihren Untersuchungen über den Stoffwechsel beim Diabetes eine Steigerung der Zersetzung des Eiweisses. „Nach allen Erfahrungen bei gesunden Organismen“, sagen diese Forscher (Lit.-Verz. No. 127 S. 424), „wird im Hunger und bei eiweissfreier Nahrung um so weniger Eiweiss verbraucht, je weniger der Körper Eiweiss in seinen Organen enthält; der hungernde abgemagerte Diabetiker sollte darnach dabei sehr wenig Harnstoff liefern, während er doch so viel entleert als ein kräftiger viel schwererer Arbeiter.“ Ueberdies stellten diese beiden Beobachter fest (l. c. S. 425), dass die mittlere Nahrung, mit der ein Arbeiter auf die Dauer besteht und die ihn auf dem Eiweissgleichgewicht erhält, für den Diabetiker nicht hinreichend ist, er verliert dabei noch Fleisch von seinem Körper. Die Eiweisszersetzung steigt und fällt mit der Eiweisszufuhr viel rascher als beim Gesunden. v. Voit (Lit.-Verz. No. 160 S. 226) hebt hervor, dass die bedeutenden Harnstoff- und Phosphorsäuremengen im Harne der Diabetiker nicht von einer reichlichen zufälligen Eiweisseinnahme herrühren, sondern dass der Diabetiker so viel verzehren muss, weil der Verbrauch in seinem Körper ein so gewaltiger ist. Nachdem nun durch eine Reihe sorgfältigster Untersuchungen dargethan worden ist, dass der Diabetiker bei gemischter Kost mehr Eiweiss zersetzt als ein Gesunder, wäre noch zu untersuchen, ob der Diabetiker von kohlenhydratfreier, d. h. von einer nur aus Eiweiss und Fett be-

stehenden Kost, bei welcher er gar keinen oder nur wenig Zucker abgibt, zur Erhaltung seines Körperbestandes ebenso viel oder mehr braucht als der Gesunde. „Es würde dadurch", sagt v. Voit (Lit.-Verz. No. 160 S. 226), „erwiesen werden, dass es sich bei dem Diabetiker nicht allein um die Wirkung des Wegfalles des Eiweiss und Fett ersparenden Zuckers handelt, sondern um eine tiefere Veränderung der zersetzenden Zellen und Gewebe." Ein neuer ganz entscheidender Versuch, welchen man mit einem Diabetiker im Vergleich mit einem Gesunden angestellt hätte, existirt meines Wissens in dieser Beziehung bis jetzt noch nicht. Indessen hat v. Voit (Lit.-Verz. No. 160 S. 227) keinen Anstand genommen, auf Grund der von ihm (l. c.) mitgetheilten Thatsachen es für sehr plausibel zu erachten, dass der Diabetiker wirklich auch von einer nur aus Eiweiss und Fett bestehenden Kost zur Erhaltung seines Körperbestandes mehr braucht als der Gesunde, und dass es sich daher bei dem Diabetiker um eine tiefere Veränderung der zersetzenden Zellen und Gewebe handelt." Zur Erläuterung dafür, wie man sich diesen Vorgang vorzustellen hat, bemerkt v. Voit (l. c.) Folgendes: „Nimmt man einen abnormen Zerfall von Eiweiss beim Diabetiker als erwiesen an, dann finden sich wahrscheinlich Veränderungen der kleinsten Theilchen der Organisation, wodurch das organisirte Eiweiss weniger stabil ist, leichter oder in grösserer Menge flüssig wird und dann der Zersetzung unterliegt (Huppert, v. Pettenkofer und v. Voit)."

Es tritt nun die Frage an uns heran, in welcher Weise das Zustandekommen des vermehrten Eiweisszerfalles bei der Zuckerharnruhr zu deuten ist? sowie ferner ob dieses zweite, an Wichtigkeit hinter der Glycosurie nicht zurückstehende Cardinalsymptom des Diabetes mellitus mit der letzteren in pathogenetischer Beziehung übereinstimmt oder ob wir annehmen müssen, dass der vermehrte Eiweisszerfall beim Diabetes mellitus ein selbständiges, mit der Glycosurie in keinem causalen Zusammenhange stehendes Symptom ist. Meines Erachtens entstehen die Glycosurie und der vermehrte Eiweisszerfall beim Diabetes mellitus durch die gleiche Ursache, nämlich unter dem Einflusse einer unzureichenden Kohlensäureentwickelung in den Organen und Geweben des Diabetikers. Ich meine, dass die Annahme sich leicht wahrscheinlich machen lässt, dass die in dem Protoplasma des Körpers sich entwickelnde Kohlensäure einen nicht unwesentlichen Antheil an der Stabilität und Fixirung wenigstens gewisser Arten von Eiweiss in unserem Organismus hat. Ich habe bereits betont, dass die Leber und die Muskeln bei dem Diabetes mellitus eine recht erhebliche Rolle spielen (vergl. oben S. 154). Wir wissen, dass das Plasma der Leber und der Muskeln mancherlei gemeinsame Eigenschaften hat (vergl. hierüber Plósz, Lit.-Verz. No. 131,

S. 371 u. folg., sowie O. Nasse, Lit.-Verz. No. 117, S. 316). Der Gehalt beider an einer den Globulinen zuzurechnenden Eiweissart macht es, da das Globulin durch alle Säuren, selbst durch die schwache Kohlensäure gefällt wird und durch Durchleitung von Sauerstoff wieder aufgelöst wird, wohl erklärlich, weshalb ich auf den Gedanken kam, dass möglicher Weise auch während des Lebens die Verflüssigung und die Fixirung des in ihnen enthaltenen, durch Kohlensäure fällbaren Globulins unter dem Einflusse der in diesen Organen in Folge der Oxydation des in ihnen enthaltenen kohlenstoffhaltigen Materials sich entwickelnden Kohlensäure stehen möchte. Was von der Leber und von den Muskeln gilt, wird natürlich auch mutatis mutandis von allen übrigen Globulin enthaltenden Organen und Geweben gelten. Im normalen Zustande des Körpers haben Ruhe und Bewegung kaum Einfluss auf die Eiweisszersetzung, denn selbst bei ausgiebiger Muskelthätigkeit wird die Harnstoffausscheidung in keiner bemerklichen Weise gesteigert. v. Voit (Lit.-Verz. No. 160, S. 310) führt das darauf zurück, dass dabei der Zelle nicht wesentlich mehr stickstoffhaltiges Material geboten wird.

Es wäre aber auch wohl möglich, dass z. B. durch die im thätigen Muskel dem Grade der Thätigkeit entsprechend steigende Kohlensäurebildung das in demselben befindliche Globulin vor Verflüssigung und Zerfall geschützt wird, und dass sich auf diese Art der auch bei der Muskelthätigkeit fehlende, d. h. in keiner bemerklichen Weise zu erweisende grössere Eiweissverlust erklärt.

Anders würde sich die Sache wohl bei der Zuckerharnruhr gestalten. Es wird nämlich auch in den leichten Fällen von Diabetes mellitus die Kohlensäureentwickelung in den Geweben des Körpers in normaler Menge nur unter dem Aufwande einer grossen Menge kohlenstoffhaltigen Verbrennungsmaterials möglich. Während beim gesunden Menschen die Kohlensäurebildung bei gewöhnlicher Nahrungszufuhr die normale Höhe leicht erreicht, bleibt beim schweren Diabetes, wo der Patient trotz vermehrter Nahrungszufuhr stetig abmagert, während die Temperatur subnormal ist, wo die Zuckerausscheidung andauert, obgleich die Kohlenhydrate aus der Nahrung ausgeschlossen sind, die Kohlensäurentwickelung in den Geweben hinter der Norm zurück. Es dürften daher, je schwerer der diabetische Prozess sich gestaltet, um so mehr theils die Globulinsubstanzen in den betreffenden Organen mehr oder weniger von ihrer Stabilität einbüssen, theils dürften auch die ihnen zuströmenden derartigen Eiweisssubstanzen nicht in genügender Weise fixirt werden. Selbstredend wird aus den angeführten Gründen bei den schweren Fällen von Diabetes diese Eiweissmodifikation in ihrem Bestande mehr gefährdet, als bei den leichten. Ich will durchaus nicht be-

haupten, dass die Störung der Kohlensäurebildung beim Diabetes der einzige Grund für den gesteigerten Eiweisszerfall bei dieser Krankheit ist, aber jedenfalls dürfte sie als eine der hier wirksamen Ursachen anzusehen sein, indem die unzureichende Kohlensäuremenge den gesteigerten Verbrauch von Globulin zu erklären vermag. Ob ein solcher gesteigerter Eiweisszerfall des Protoplasma gelegentlich auch zur Albuminurie beim Diabetes mellitus Veranlassung geben kann, ohne dass Nierenveränderungen vorhanden sind, ist eine Frage, welche ich hier nicht discutiren will. Ich glaube, dass aus diesem Grunde unter Umständen Eiweiss in dem Harn auftreten kann. Dagegen dürfte man einer anderen, bereits oben (S. 132) aufgeworfenen Frage auf der Basis dieser Erörterungen näher zu treten vermögen; nämlich der, ob der Diabetiker über mehr diastatisches Ferment als der gesunde Mensch verfügt. Ich glaube diese Frage, und zwar aus den folgenden Gründen bejahen zu müssen. Aus einer Reihe der oben angeführten Versuche ist nämlich die Thatsache abzuleiten, dass mit der beim Durchleiten von Kohlensäure aus dem Leberbrei oder gewissen Eiweisslösungen ausfallenden Eiweisssubstanz auch ein Theil des diastatischen Fermentes mit niedergerissen wird. Bekanntlich ist ja die Möglichkeit, Fermente mechanisch mit anderen Niederschlägen niederzureissen und auszufällen, auch für die Darstellung diastatischer Fermente, so von Cohnheim (Lit.-Verz. No. 33) verwerthet worden. Wenn man nun bedenkt, dass bei dem Diabetiker in Folge der Störung der Kohlensäurebildung in den Geweben weniger Kohlensäure daselbst disponibel ist, als unter normalen Verhältnissen, und dass in Folge dessen gewisse Eiweisssubstanzen eine grössere Labilität haben, so wird es auch verständlich sein, warum ceteris paribus der Diabetiker in einer reichlicheren Menge flüssigen Eiweisses auch eine entsprechend grössere Menge diastatischen Fermentes zur Disposition hat als der Nicht-Diabetiker, bei welchem dasselbe nur in einer dem thatsächlichen Bedürfnisse entsprechenden Menge, durch die in den Geweben des Körpers stattfindende Kohlensäureproduktion ausreichend regulirt, zur Verfügung gestellt wird.

Ich habe oben bereits mehrfach betont, dass beim Diabetes der in den Geweben überreichlich gebildete Zucker, nachdem er einmal in die Blutmasse aufgenommen worden ist, sehr schnell mit dem Harn aus dem Organismus eliminirt wird. Wir sehen in der That, dass trotz der bisweilen überaus grossen Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Zuckers die Hyperglykaemie beim Diabetes mellitus doch in relativ engen Grenzen bleibt. Das bis jetzt gefundene Maximum, welches von Pavy constatirt wurde, betrug 0,53 %, während der Zuckergehalt des normalen Blutes zwischen 0,12—0,33 % schwankt. Bei den letzteren Werthen wird kein durch die gewöhnlichen Methoden auffindbarer Zucker mit dem

Harne ausgeschieden. Bouchard (l. c. S. 191) hat daher angenommen, dass der Diabetes neue Bedingungen schaffe, welche die Ausscheidung des Zuckers fördern. Bouchard hebt hervor, dass, indem der Zucker im Blute das Wasser zurückhalte, und auf diese Weise eine Entwässerung der Gewebe entstehe, welche den Durst erzeuge, die aufzunehmende Wassermenge eine das endosmotische Aequivalent des Zuckers übersteigende sein müsse, um die Gewebe mit Wasser zu versehen. Dadurch soll, nach Bouchard, je mehr der Zucker sich in dem Blute anhäuft, je mehr die Wassermenge zunimmt, je mehr auf diese Weise die Gefässspannung sich steigert, auch die Harnmenge sich vermehren. Bouchard's Ansicht geht dahin, dass die Polyurie beim Diabetes mellitus nicht deshalb entsteht, weil der Zucker dialysirt, weil er sein Diffusionsäquivalent Wasser mit sich fortreisst, sondern weil der Blutzucker das Blutwasser vermehrt, woraus die Erhöhung der Gefässspannung, welche die Niere zur Sekretion zwingt, resultirt. Die soeben auseinandergesetzte, von Bouchard vertretene Auffassung über die Ursachen des gesteigerten Durstes und der Polyurie beim Diabetes mellitus vernachlässigt einen Punkt, welcher sich nach der Vorstellung, die ich mir über die Natur und das Wesen des diabetischen Prozesses gebildet habe, von selbst ergibt, und welcher wenigstens zum Theil das gesteigerte Wasserbedürfniss des Diabetikers erklärt. Dieser Punkt ist die relativ verminderte Wasserbildung, welche das Resultat einer ungenügenden Ausnützung des in Umsetzung begriffenen Glycogens ist, welches anstatt vollständig zu Kohlensäure und Wasser oxydirt zu werden, zum grösseren oder geringeren Theile je nach der Stärke der diabetischen Krankheitsanlage unverbrannt und unbenützt als Zucker mit dem Harn eliminirt wird. Diese relative Verringerung der Wasserbildung ist wie die relativ verringerte Kohlensäureentwickelung das Resultat einer Störung der Oxydation des kohlenstoffhaltigen Materials des Protoplasmas.

In Folge derselben wird nicht nur eine vermehrte Nahrungszufuhr, sondern auch eine Steigerung der Getränkezufuhr gefordert, welche letztere, wofern diesem Bedürfnisse nicht ausreichend genügt wird, durch entsprechend grosse Entziehung von Parenchymflüssigkeit aus den Organen und Geweben des thierischen Körpers ersetzt wird, ebenso wie der Diabetiker, wenn er nicht entsprechend dem gesteigerten Verbrauche die Nahrungszufuhr steigert, den in dieser Beziehung entstehenden Defekt auf Kosten seines eigenen Leibes decken muss. Je mehr also unter sonst gleichen Umständen von dem im Körper deponirten Glycogen unverbrannt bleibt, d. h. lediglich in Zuckerarten umgesetzt und durch den Harn ausgeschieden wird, um so mehr treten Durst und in Folge der vermehrten Flüssigkeitszufuhr Polyurie in dem Krankheitsbilde hervor. Beide verringern sich entsprechend und gleichmässig, wenn die Zufuhr von Kohlen-

hydraten mit der Nahrung ausgeschlossen, somit die Glycogenbildung im Organismus vermindert, dagegen aber reichlicher Eiweiss und Fett als Nahrungsstoffe eingeführt werden. v. Voit (Lit.-Verz. No. 160, S. 350) hat angegeben, dass, wenn wir die Thiere beim Hunger ohne Aufnahme von Wasser und trotz beständiger Abgabe desselben nicht trockener, sondern häufig sogar etwas reicher an Wasser werden sehen, dies davon herrühre, dass bei der Zerstörung des Eiweisses auch das in den Organen damit verbundene Wasser frei wird, welches dann mit dem aus dem Wasserstoff der organischen Verbindungen hervorgegangenen zur Verfügung steht. Zuckerausscheidung aus dem Harn, Vermehrung des Durstes und Polyurie stehen mit einander ceteris paribus in einem direkten, leicht erkennbaren Wechselverhältnisse. Wir wissen, dass die letzterwähnten beiden Symptome fehlen können, wenn die Zuckerproduktion eine nicht erhebliche ist, was natürlich gar nicht ausschliesst, dass der prozentuale Antheil des ausgeschiedenen Harnzuckers an der Harnmenge ein relativ bedeutender ist. Bouchard hat gemeint, dass die Formen des Diabetes mellitus mit fehlender Polyurie sich dadurch erklären, dass der Zucker das Wasser zurückhalte. Jedenfalls ist bei denjenigen Formen des Diabetes mellitus, bei welchen die Polyurie fehlt, auch der Durst nicht gesteigert. Der Diabetes mellitus, welchen Peter Frank als Diabetes decipiens bezeichnet, und welchen er dahin definirt, dass bei ihm nur wenig, aber süsser Harn entleert wird (Lit.-Verz. No. 54, S. 360), ist in diese Kategorie zu rechnen. Wie dabei der Durst sich verhält, erwähnt P. Frank nicht, und Bouchard (Lit.-Verz. No. 21, S. 193) gibt den Sinn der Frank'schen Definition ganz richtig wieder, wenn er den Diabetes decipiens als einen Diabetes ohne Polyurie bezeichnet. Thatsächlich ist, was auch v. Frerichs (Lit.-Verz. No. 55, S. 192) hervorhebt, dass bei dem Diabetes ohne Polyurie (Diabetes decipiens) auffallender Durst, sowie andere häufige und fast typische Symptome fehlen, weshalb bekanntlich diese Form des Diabetes mellitus leicht verkannt wird. In der That gehen gesteigerter Durst und Polyurie beim Diabetes mellitus Hand in Hand. Eine Ueberfüllung des Gefässsystems, die sich durch vermehrte Arterienspannung kundgibt, kommt dabei durchaus nicht constant vor, der Puls ist daher wenigstens in einer grossen Zahl der Fälle von einer nicht vermehrten, häufig sogar von geringer Spannung. Diesem Befunde entspricht in den meisten Fällen auch der anatomische Befund am Herzen. Dasselbe wird gewöhnlich beim Diabetes mellitus klein und atrophisch gefunden, und keine Zeichen einer irgendwie vermehrten Arbeitsleistung lassen sich bei dem uncomplizirten Diabetes mellitus an dem Herzen constatiren. Wo sich Herzhypertrophien finden, lassen sich dafür andere Ursachen, wie z. B. Arteriosclerose oder Nierenkrankheiten nach-

weisen. Die Steigerung des Durstes und die davon abhängige Polyurie beim Diabetes ist demnach für mich, wenn auch nur zum Theil, das Produkt einer relativen Verminderung der Wasserbildung, bedingt durch eine Störung der Oxydation des kohlenstoffhaltigen Materials in den Geweben des Körpers. Diese relative Verminderung der Wasserbildung ist der relativen Verminderung der Kohlensäureentwickelung in dem Protoplasma des Körpers an die Seite zu stellen. Es können gewisse Compensationen, so z. B. durch den gesteigerten Eiweisszerfall und die dabei gesteigerte Wasserbildung oder durch vermehrte Fettzufuhr eintreten, indem letzteres vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrennt, ohne — wie das Glycogen — vorzeitig unverbrannt, lediglich in Zuckerarten umgesetzt, ausgeschieden zu werden.

Ich verzichte darauf, in dieser Arbeit eine Uebersicht des gesammten Symptomencomplexes des Diabetes mellitus zu geben. Ich gehe insbesondere auch nicht näher auf die Lehre vom diabetischen Coma ein. Ich bemerke hier nur, dass ich betreffs der Aetiologie desselben — bei voller Würdigung der in den letzten Jahren publizirten Arbeiten über den Einfluss früher nicht berücksichtigter Stoffwechselprodukte bei diesem Symptomencomplex, deren Reihe noch lange nicht geschlossen sein dürfte — im allgemeinen noch auf dem früher von mir präcisirten Standpunkte (Lit.-Verz. No. 43 u. 44) stehe. Ich behalte mir vor, in einer späteren Arbeit auf diese Frage nochmals zurückzukommen. Es kam mir hier allein darauf an, die Entstehung des Diabetes in seiner leichten und schweren Form, sowie insbesondere auch das Zustandekommen der cardinalen Symptome dieser Krankheit, nämlich der Glycosurie und des gesteigerten Eiweisszerfalles, sowie endlich einzelner secundärer Symptome an der Hand der von mir aufgestellten Theorie zu erläutern. Indem ich hoffe, dass dies in zufriedenstellender, d. h. der Theorie und der Praxis genügender Weise nunmehr geschehen ist, ist es nothwendig den Versuch zu machen, der Entstehungsursache der Störung der Kohlensäureentwicklung, welche wir als den letzten Grund dieser so verhängnissvollen Stoffwechselanomalie ansehen, näher zu treten. Wie ich mir das Zustandekommen relativ zu geringer Kohlensäureproduktion in dem Protoplasma vorstelle, ist oben (S. 129) bereits kurz angedeutet worden. Dagegen verzichte ich darauf, den Versuch zu machen, die Gründe dafür zu finden, warum bei einzelnen Individuen zu gewissen Zeiten diese Störung der Kohlensäureentwickelung in dem Protoplasma zu Stande kommt. Um einem solchen Probleme auch nur näher treten zu können, bedürften wir u. a. einer genaueren Kenntniss über die Zusammensetzung des thierischen Protoplasmas überhaupt und die Verschiedenheiten, welche dasselbe nicht nur in den verschiedenen Organen, sondern auch

bei verschiedenen Individuen nach Alter, Geschlecht, Lebensweise u. s. w. zeigt. Dass derartige Verschiedenheiten existiren müssen, kann aus verschiedenen Thatsachen mit Nothwendigkeit erschlossen werden. Das Studium der verschiedenen Stoffwechselanomalien, so z. B. der Cystinurie, der Brenzcatechinurie liefern dafür einen unzweideutigen Beweis. Wir ersehen nämlich daraus, dass einzelne, in ihrem übrigen Verhalten anscheinend vollkommen gleiche Individuen derselben Art eine relativ grosse Menge von gewissen Stoffwechselprodukten fabriziren und mit dem Harn ausscheiden, während alle übrigen Individuen entweder gar nichts oder verschwindend wenig davon entweder bilden oder wenigstens ausscheiden. Dass aber auch in verschiedenen Lebensaltern solche Stoffwechselverschiedenheiten vorkommen, insbesondere auch solche, welche uns hier vorzugsweise interessiren, weil sie für die Pathogenese des Diabetes mellitus von der grössten Bedeutung sein dürften, ergibt sich vornehmlich aus der Thatsache, dass das Glycogen eine so grosse Bedeutung in dem Fötalleben hat (vergl. Preyer Lit.-Verz. No. 133 S. 271, woselbst sich auch die Literaturangaben über die hier in Betracht kommenden Originalarbeiten finden). Wir wissen, dass das Glycogen zu denjenigen Stoffen gehört, welche entweder ganz oder zum grössten Theil in dem Foetus selbst entstehen. — Cl. Bernard hat dasselbe in der Placenta der Kaninchen und anderer Nager, sowie in der Leber entdeckt. Es ist erwiesen, dass bereits die Anlage der Leber glycogenhaltig ist, und dass fast alle embryonalen Gewebe — in den Muskeln des Embryo wurde das Glycogen zuerst von W. Kühne nachgewiesen — Glycogen oder den leicht aus demselben entstehenden Traubenzucker enthalten. Von Cl. Bernard wurde überdies gelehrt, dass während der früheren Perioden des Foetallebens selbstredend auch der Harn in Folge dieser foetalen Glycogenie zuckerhaltig ist. Da nach den Untersuchungen von M'Donnel überdies das foetale Glycogen mit dem in dem erwachsenen Organismus vorkommenden identisch ist, so darf eine Sonderstellung des Foetallebens betreffs der Glycogenbildung nur insofern angenommen werden, als seine Verwerthung und Ausnutzung hier besonders eine noch ausgedehntere zu sein scheint, als nach der Geburt. Die Thatsache, dass die Mengen des Glycogens, welche aus den Lebern der während der Geburt z. B. durch Kephalotripsie getödteten reifen menschlichen Früchte dargestellt werden können, ebenfalls gross, aber — und das erscheint für uns sehr bedeutungsvoll — in quantitativer Beziehung durchaus ungleich sind, beweist nicht nur, dass die Glycogenbildung nicht mit dem Aufhören des Foetallebens erlischt, sondern insbesondere auch, dass dieselbe in das postfoetale Leben in verschieden grossem Grade übertragen wird. Es liegt nun der Gedanke sehr nahe, ob nicht der bereits beim Neugeborenen (cf. Grie-

singer l. c. pg. 345) ebenso wie der im Kindesalter beobachtete Diabetes mellitus, der übrigens weit häufiger als seither (cf. Redon Lit.-Verz. No 138) angenommen wurde auftritt, auf die auch nach der Geburt in zu grosser Intensität fortdauernde Glycogenbildung, welche doch zweifellos als eine Stoffwechselanomalie aufgefasst werden muss, zurückzuführen ist. Ich behaupte nicht, dass die vermehrte Glycogenbildung hier als direkte Ursache des Diabetes anzusehen ist, denn ein sonst normaler Organismus würde auch wohl dieses Glycogen vor zu rascher und unvollkommener Umsetzung zu schützen vermögen. Ich meine vielmehr, dass das Protoplasma überdies abnorm und nicht im Stande ist, die Kohlensäurebildung in normaler Weise zu unterhalten, wobei allerdings die zu reichliche Glycogenbildung der Entstehung diabetischer Symptome mächtigen Vorschub leistet. Diese Symptome werden sehr oft zunächst übersehen oder falsch gedeutet und vielfach erst in ihrer Bedeutung gewürdigt, nachdem die Patienten kachektisch geworden sind. Gewisse Analogien zeigt auch die Cystinurie, welche oft erst diagnostizirt wird, nachdem es zur Bildung von Cystinsteinen gekommen ist oder wenn zufällige Umstände zu der Harnuntersuchung auffordern (vergl. Ebstein Lit.-Verz. No. 49, S. 141). Die Arbeit von Redon hat für den Diabetes mellitus der Kinder erwiesen, was für den der Erwachsenen längst festgestellt ist, nämlich die Familiendisposition und die Vererbung. Die Verwandtschaft des Diabetes mellitus mit den übrigen Diathesen tritt, und das ist leicht verständlich, in den ersten Jahren des Lebens besonders klar zu Tage. Es ergab sich nämlich nicht nur aus der Analyse der 32 Fälle von Diabetes mellitus im kindlichen Lebensalter, welche Redon seiner Arbeit zu Grunde legte, dass mit Gicht, mit Scrophulose, mit Geisteskrankheit u. s. w. behaftete Eltern in grösserem oder geringerem Verhältnisse diabetische Kinder erzeugen, sondern auch die Vererbung des Diabetes selbst scheint eine wichtige Rolle bei diesen Fällen zu spielen. Redon hat eine Beobachtung mitgetheilt, welche ein im Alter von 15 Jahren der Zuckerharnruhr erlegenes Mädchen betrifft, deren Mutter, Tanten und andere Verwandte an derselben Erkrankung litten. Dass auch andere Diathesen, wie die harnsaure, sich auf die foetale Periode des Lebens zurückführen lassen, dafür habe ich in meiner Monographie über die Harnsteine und ihre Behandlung ausführlicheres Beweismaterial beigebracht (Lit.-Verz. No. 48 S. 159), auf welches ich hiermit verweise. Beide — die harnsaure Diathese und die Disposition zum Diabetes mellitus — welche bekanntlich öfter bei denselben Individuen neben einander oder alternirend zur Entwickelung kommen, haben das Gemeinsame, dass sie durch vitale Prozesse, welche im intrauterinen Leben wurzeln, bedingt werden, indem dieselben in ungewöhnlicher, die Norm überschreitender Intensität im postfoetalen Leben fortdauern. Zu diesen

angeborenen häufig ererbten Dispositionen oder Diathesen gehört auch die der Fettleibigkeit. Fettleibigkeit und Diabetes vergesellschaften sich bei demselben Individuum häufig, zum mindesten ebenso häufig wie Fettleibigkeit und Gicht. Bisweilen finden sich bei ein und demselben Individuum Disposition zur Fettleibigkeit, zur Gicht und zum Diabetes neben einander und kommen bei demselben zur Entwickelung. Die Fettleibigkeit spielt unter den Gelegenheitsursachen zum Diabetes mellitus eine hervorragende Rolle. Ein sehr grosser Prozentsatz der an Diabetes mellitus Erkrankenden ist fett. Bekanntlich hat man die Diabetiker sogar in zwei Gruppen: in die fetten und mageren Diabetiker geschieden. Glücklicherweise wird aber von Fetten nur ein gewisser, immerhin kleiner Bruchtheil diabetisch, und es muss also jedenfalls eine besondere Anlage vorhanden sein, wenn sich Diabetes mellitus neben der Fettleibigkeit entwickeln soll. Man kann es sich aber jedenfalls unschwer vorstellen, dass ein mangelhaft angelegtes Protoplasma, wie wir es bei der Disposition zum Diabetes mellitus voraussetzen, unter dem Einflusse der Gelegenheitsursachen, welche zur Entwickelung der Fettleibigkeit führen (Lit.-Verz. No. 45, S. 13 u. flgde.), leichter zur Entstehung der Zuckerharnruhr Veranlassung gibt, als wenn das betreffende Individuum mit Anlage zur Fettleibigkeit und zum Diabetes seine Gewebe und Organe schont, indem es ein mässiges und in angemessener Weise thätiges Leben führt. Die Gicht, welche sich bisweilen ebenfalls mit Diabetes mellitus vergesellschaftet, geht demselben, soweit meine Erfahrungen reichen, stets voraus. Bei mageren Gichtkranken entwickelt sich wohl auch der Diabetes mellitus erst, nachdem die betreffenden Individuen fett geworden sind (vergl. Brongniart Lit.-Verz. No. 27 S. 14. Observ. 3). Bei Personen, welche aus gichtischen Familien stammen, sieht man, worauf bereits von Charcot (Lit.-Verz. No. 32) aufmerksam gemacht wurde, bisweilen, ohne dass diese Individuen selbst gichtisch waren, Diabetes mellitus sich entwickeln. Ich habe eine solche eigene Beobachtung kurz weiter unten mitgetheilt, wo ich von dem Vorkommen des Diabetes mellitus bei Lebercirrhose spreche. Hier waren übrigens eigenthümliche gichtische (Guanin)- Concretionen in der Leber vorhanden. Ich verweise betreffs des alternirenden Vorkommens von Gicht und Diabetes in den verschiedenen Generationen und Gliedern derselben Familie, auf die Mittheilungen von Brongniart (Lit.-Verz. No. 27 S. 22 Obs. 6). Uebrigens handelt es sich bei den Glycosurien, welche im Gefolge einzelner Gichterkrankungen auftreten, keineswegs stets um wirklichen Diabetes, sondern die harnsaure Gicht ist ebenso wie harnsaurer Gries — gelegentlich verlaufen beide neben einander — bisweilen von einer vorübergehenden Glycosurie begleitet (vgl. Brongniart l. c. S. 20 Obs. 5). Die diabetischen Symptome, welche gelegentlich bei Personen, die an harnsaurer Gicht leiden, beobachtet

werden, treten anscheinend nicht selten mit den gichtischen Symptomen abwechselnd auf. Cl. Bernard (Lit.-Verz. No. 13) hält für eine Hauptform des sogenannten Diabetes alternans die Modifikation der Zuckerharnruhr, bei welcher dieselbe auf Anfälle von Gicht oder Rheumatismus folgt. Man sieht bisweilen, sagt Bernard, bei Gichtikern, deren Urin viel Harnsäure enthält, plötzlich diabetische Symptome auftreten. Ich erkläre mir die mit Intermissionen auftretenden diabetischen Symptome, den sogenannten Diabetes alternans, wie man das bisweilen auch im Beginne der Zuckerharnruhr sieht, so, dass nur zeitweise unter dem Einflusse besonders wirksamer Gelegenheitsursachen die diabetische Anlage wirksam wird. Man kann sich betreffs des Auftretens diabetischer Symptome nach Gichtanfällen wohl vorstellen, dass der schwächende Einfluss derselben eine gleichzeitig vorhandene Disposition des betreffenden Individuums zum Diabetes mellitus besonders leicht zur Entwickelung kommen lässt.

Diese Diathesen können früher oder später erlöschen. Sie brauchen, wenn sie geringfügig sind, übrigens niemals zur Entwickelung zu kommen. In der Regel sind sie von recht grosser Dauerhaftigkeit, bestehen während des ganzen Lebens fort, werden aber, wenn sie nicht zu stark sind, erst dann wirksam, sobald ein günstiges prädisponirendes Moment auftritt. Dieser fehlerhafte Stoffwechsel, welcher auf einer mangelhaften, hinter der normalen Entwickelung zurückbleibenden, sozusagen auf einer dem foetalen Zustande nahe verwandten Beschaffenheit des Protoplasmas beruht, kann durch ein verständiges Regimen bis zu einem gewissen Grade compensirt werden. Indem durch eine mässige, auf das Nothwendige sich beschränkende Lebensweise die Anforderungen an die Leistungsfähigkeit des Protoplasmas herabgesetzt und seinem verminderten Können angepasst werden, ist es — wofern die krankhafte Disposition nicht allzustark ist — wohl möglich, nicht nur den Eintritt der durch die Abnormität des Protoplasmas bedingten krankhaften Symptome zu verhindern, sondern auch dieselben zu beseitigen. Ein recht lange fortgesetztes derartiges Regimen ist unter sonst günstigen Umständen wohl gar im Stande, die dauernde Heilung der Krankheit herbeizuführen. Wohl ausnahmslos aber bleibt bestenfalls immerhin eine mehr oder weniger grosse Anlage zur Wiederkehr der Erkrankung zurück, und wenn aufs neue geeignete Gelegenheitsursachen, wie z. B. psychische und körperliche Erschütterungen eintreten, oder wenn das Protoplasma im Greisenalter seine Widerstandsfähigkeit einbüsst, dann wird die Disposition sehr häufig wieder wirksam. Auf diese Weise bin ich geneigt, mir das Auftreten des Diabetes mellitus bei alten Leuten zu erklären, welcher sich im allgemeinen wenigstens dadurch vor dem jüngerer Individuen in seinem Verlaufe auszeichnet, dass derselbe bei weitem langsamer, als im jugendlichen Alter zu sein pflegt.

Vielleicht beruht dies darauf, dass die Senescenz der Gewebe in dem höheren Lebensalter doch auch in der Regel und in der Norm nur allmälig einzutreten pflegt. Häufig sind auch hier Fettleibigkeit und Gicht als Gelegenheitsursachen wirksam. Im allgemeinen stellt erfahrungsgemäss das Lebensalter zwischen 40—60 Jahren das reichlichste Contingent zu den Erkrankungen an Diabetes mellitus, wenigstens bei den Kranken, welche den wohlhabenderen Ständen angehören. Es entspricht dies der Lebensperiode, wo die betreffenden Personen den Hauptttheil ihrer Lebensarbeit hinter sich haben und die Hoffnung hegen, dem Lebensgenusse, resp. der Bequemlichkeit und Ruhe einen grösseren Raum in ihrer Lebenseinrichtung gönnen zu dürfen. Aber das von Haus aus wenig widerstandsfähige und vorzeitig abgenutzte Protoplasma des zum Diabetes mellitus disponirten Individuums ist, wenn ich mich so ausdrücken darf, wenig genussfähig, d. h. es vermag dasselbe sich weder an die veränderten, complizirteren Lebenseinrichtungen anzupassen, noch ist es im Stande, den mit einem raffinirteren Lebensgenusse und geringerer Bewegung u. s. w. verbundenen gesteigerten Ansprüchen an seine Leistungsfähigkeit zu genügen. Ruhe und Wohlleben werden ihm verhängnissvoll. Auf der anderen Seite bringen starke Abnutzung und Ueberlastung im Kampfe um's Dasein ein nur wenig widerstandsfähiges Protoplasma zu dem Grade der Erschöpfung, dass die diabetische Anlage nicht nur frühzeitiger, sondern auch jäher zur Entwickelung kommt. Auf diese Weise wird es verständlich, warum das männliche Geschlecht, — eine gleich starke Disposition beider Geschlechter zum Diabetes mellitus vorausgesetzt — ein mindestens doppelt so grosses Contingent zu den Erkrankungen an Diabetes stellt, als das weibliche, warum bei den gewöhnlich unter dem Drucke schwerer Arbeit, Entbehrungen, Sorge und Kummer erkrankten Diabetikern, welche wir im Krankenhause beobachten, die Krankheit im Durchschnitte in weit früheren Lebensjahren zur Entwickelung kommt, warum der Diabetes mellitus bei ihnen ungewöhnlich oft weit schneller zum tödtlichen Ausgang führt, als es in der Regel bei den gut situirten Kranken der Fall ist, und warum endlich die wohlhabenden Geschlechtern angehörenden Individuen, deren Organismus unter nicht strenger Zucht von Generation zu Generation an Widerstandsfähigkeit immer mehr einbüsst, häufiger an Diabetes erkranken, als die in strammer Arbeit und strengem einfachen Leben gestählten Volksklassen. Solche durch zahllose Beispiele immer und immer wieder bewahrheiteten Erfahrungen haben die Ansicht mehr und mehr verallgemeinert, dass ohne eine bestimmte krankhafte Disposition, welche angeboren und sehr häufig ererbt ist, sich keine harnsaure Gicht, sowie auch kein Diabetes mellitus entwickelt.

Dass dem Nervensystem, welches ja auch die gesammte Er-

nährung und den Stoffwechsel regulirt und deren Störungen beeinflusst, im allgemeinen eine hervorragende Bedeutung auch bei dem Diabetes mellitus zukommt, soll auch betreffs der Pathogenese desselben nicht bestritten werden. Wir wissen Alle, welchen grossen Einfluss in dieser Beziehung die neuropathische Belastung der Individuen hat, welche sie von ihren Vorfahren überkommen. Zahlreiche Erfahrungen erweisen, dass in solchen Familien bei einzelnen Gliedern derselben alternirend schwere Psychosen, Diabetes mellitus und Epilepsie auftreten können; aber jedenfalls spielt das Nervensystem hier doch fast ausnahmslos nur eine secundäre Rolle. Als der geniale Physiologe Cl. Bernard, welcher auch um die Lehre vom Diabetes mellitus sich unvergängliche, allgemein anerkannte Verdienste erworben hat, bewiesen hatte, dass man durch gewisse Verletzungen des verlängerten Marks bei Thieren Glycosurie experimentell erzeugen könne, da hofften nicht Wenige, dass auch für die Entwickelung des Diabetes mellitus der Stein der Weisen gefunden sei. Ein so kritischer Beobachter wie Naunyn (Lit.-Verz. No. 120, S. 86) hat z. B. vor einer Reihe von Jahren die Ansicht vertreten, dass man nicht anstehen dürfe, das, was das Thierexperiment über das Zustandekommen der vorübergehenden Zuckerausscheidung ergibt, für die Erklärung des menschlichen Diabetes zu verwerthen, weil die Krankenbeobachtung lehre, dass ähnliche Eingriffe, wie diejenigen, welche beim Thiere das fragliche Phänomen hervorbringen, auch beim Menschen als Ursache des Diabetes mellitus wirksam sind, indem wir als Analogon des Diabetesstiches beim Menschen Hirnkrankheiten als häufige Ursachen des Diabetes mellitus auftreten sehen u. s. w. Es lassen sich gegen diese Auffassung aber doch viele Einwürfe vorbringen, welche, so ketzerisch es auch Manchem klingen mag, hier nicht verschwiegen werden dürfen. Unter der grossen Zahl der Fälle von Diabetes mellitus, in deren Leichen wir auf's scrupulöseste nach dem Grunde der Krankheit forschen, sind es verblüffend wenige, bei denen die Hirnveränderungen ihrer anatomischen Lokalisation nach derartige sind, dass wenigstens nach dem heutigen Stande unseres Wissens das Auftreten des Diabetes mellitus von ihnen abgeleitet werden kann. Bei einem weit grösseren Bruchtheil der Fälle, wo wir in den Leichen der Diabetiker Hirnveränderungen finden, dürften dieselben vielmehr als Folge, denn als Ursache des Diabetes mellitus aufzufassen sein. Ich bin auf diese Punkte weitläufiger in meiner Arbeit „über die Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mellitus“ (Lit.-Verz. No. 43, S. 156 u. folg.) näher eingegangen und darf hier auf das dort Gesagte verweisen. Nur so viel mag hier bemerkt werden, dass es sich bei diesen Hirnerkrankungen gewöhnlich um gewisse fast typische Formen von hämorrhagischer, zur Necrose tendirender Encephalitis handelt, welche ebenso wie ver-

wandte Prozesse in anderen Organen sich lediglich im Gefolge des Diabetes mellitus entwickeln. Eine Reihe von Veränderungen, welche im Gehirn von Diabetikern gefunden werden, darf man mit Fug und Recht als ein zufälliges Zusammenvorkommen beider ansehen. Wenngleich v. Frerichs (Lit.-Verz. No. 55, S. 134) z. B. in einem Falle einen haselnussgrossen Tumor in der hinteren Windung des rechten Schläfenlappens und einen ähnlichen bohnengrossen an der vorderen Windung des linken Schläfenlappens, ferner in einem anderen Falle eine Pachymeningitis am linken Hinterhauptslappen mit einem erbsengrossen Tumor und endlich Cysticerken im Kleinhirn als anatomische Grundlage des Diabetes mellitus verwerthet, so vermag ich diese Behauptung deswegen nicht als eine richtige anzuerkennen, weil analoge, ja gleiche Veränderungen häufig nicht nur ohne Diabetes, sondern auch ohne vorübergehende Glycosurie verlaufen.

Betreffs der Geschwülste und anderweitigen Erkrankungen des Nervensystems, speziell aber auch des verlängerten Marks lässt sich lediglich so viel aussagen, dass sie vielleicht häufiger ohne, als mit Zuckerausscheidung in dem Harn einhergehen (cf. Griesinger, Lit.-Verz. No. 63, S. 340). Indessen unterschätze ich trotzdem die Befunde nicht, wo nebeneinander Glycosurie resp. Diabetes mellitus und Erkrankungen der Medulla oblongata auftreten, und ich gebe sogar zu, dass gelegentlich durch gewisse primäre Erkrankungen des Centralnervensystems die Ernährungsvorgänge und der Stoffwechsel so beeinflusst werden kann, dass ein wirklicher Diabetes mellitus auf diese Weise entstehen kann. Hierher rechne ich die sehr interessanten Beobachtungen, wo bei multipler Sclerose des Centralnervensystems die Lokalisation dieses Prozesses am Boden des vierten Ventrikels nicht nur Polyurie oder Glycosurie, sondern auch einen an wirklichen Diabetes mellitus erinnernden Symptomencomplex erzeugten (vergl. H. Richardière, Lit.-Verz. No. 142, S. 622). Indessen gibt die relativ so überaus grosse Seltenheit solcher Fälle, welche mit Fug und Recht hierfür als Beweis herangezogen werden können, uns durchaus kein Recht, diese causalen Beziehungen zwischen Erkrankungen des Nervensystems und dem Diabetes mellitus zu verallgemeinern. Auch in solchen Fällen müsste die Beeinflussung, welche das Nervensystem auf die Ernährung und auf den Stoffwechsel ausübt, meines Erachtens in der Weise gedacht werden, dass die Kräfte, welche die regelrechte Ausnützung des in dem Protoplasma vorhandenen kohlenstoffhaltigen Materiales reguliren, nicht in ordnungsmässiger Weise wirken. Niemand war übrigens betreffs der Verwerthung des Thierversuches für die Deutung des menschlichen Diabetes zurückhaltender als Claude Bernard selbst. Derselbe sagt (Liter.-Verz. No. 15, S. 389), dass der artificielle Diabetes, welchen man durch die Piqûre des Bodens des 4. Ventrikels erzeugt, zwei charakteristische

Eigenschaften darbietet, nämlich „d'être temporaire et d'être progressif". Nicht anders verhalten sich die anderen Formen des experimentell erzeugten sogenannten Diabetes mellitus, der Fesselungsdiabetes bei der Katze, der durch Reizung des Wurms (Eckhard), sowie der durch Durchschneidung der Hinterstränge des Halsmarkes erzeugte Diabetes, ferner der Diabetes, welcher nach Durchschneidung des unteren Cervikalganglions entsteht, der Kohlenoxyddiabetes, der Diabetes, welcher nach Einwirkung von Amylnitrit entsteht u. s. w. (cf. R. Böhm und F. A. Hoffmann, Lit.-Verz. No. 19, S. 295). Wenn man nun überdies sich überlegt, dass diese begrenzte Dauer sich nicht etwa auf Monate, Wochen, Tage erstreckt, sondern lediglich auf einige Stunden oder einen halben Tag, dass dieser artificielle Diabetes in sehr seltenen Fällen, soviel ich weiss, nur von M. Schiff beobachteten Fällen höchstens mehrere Tage oder einige Wochen dauert, da muss man sich ernstlich fragen, ob es denn überhaupt gestattet ist, diesen experimentell erzeugten Diabetes mit dem menschlichen, durch seinen so überaus chronischen Verlauf ausgezeichneten Diabetes mellitus in Parallele zu stellen? Man muss diese Frage ganz so beantworten, wie Kahler dies thut, indem er die dauernde Polyurie als cerebrales Herdsymptom mit der bei Thierexperimenten immer nur ganz vorübergehenden, zumeist auch nur durch Stunden anhaltenden Polyurie vergleicht. Kahler sagt (Lit.-Verz. No. 75, S. 158): „Ein kurz dauerndes Phänomen deckt sich in der Pathologie und besonders in der Pathologie des Centralnervensystems nicht ohne Weiteres mit bleibenden Erscheinungen. Denn während letztere dann, wenn sie sich regelmässig als Folgen einer bestimmten Verletzung oder Ausschaltung eines Theiles des Centralnervensystems einstellen, ganz dazu geeignet sind, einen Fortschritt in der Lokalisation der Gehirnkrankheiten herbeizuführen, sind vorübergehende und kurz dauernde Erscheinungen, welche durch das Experiment hervorgerufen werden, durchaus nicht von gleichem Gewicht. Hier liegt die Möglichkeit, dass sie auf dem Wege reflectorischer Auslösung oder reflectorischer Hemmung zu Stande kommen, viel näher, und schon dieser Umstand allein verbietet die Herstellung eines sicheren Connexes zwischen Läsionsstelle und Symptom." Nun ist es ja Kahler gelungen, eine längere Zeit (durch Wochen) anhaltende Vermehrung der Harnabsonderung, welche er als „dauernde" bezeichnet, experimentell zu erzeugen, was bis jetzt betreffs der Glycosurie nicht gelungen ist. Aber auch in diesem Falle würden wir nur um eine interessante experimentelle Thatsache reicher geworden sein, aber kein wirkliches Analogon für den menschlichen Diabetes geschaffen haben.

Nicht anders, wie mit den lokalisirten Hirnerkrankungen, welche man auf ein keineswegs eindeutiges und überdies spärliches Material

gestützt, als Ursachen des Diabetes mellitus in Anspruch nehmen zu dürfen meinte, steht es mit den übrigen Schädigungen des Nervensystems, welchen man die Schuld an der Entstehung von Diabetes mellitus in vielen Fällen zugeschrieben hat. Hierher gehören rein psychische Affectionen, Kummer und Sorgen, psychische Depressionen der verschiedensten Art, Erschütterungen des Nervensystems, welche durch Traumen entstehen. Alle diese Momente können unbestritten als Gelegenheitsursachen die Entstehung des Diabetes mellitus begünstigen, sie können ihn insofern erzeugen, als er trotz einer bestehenden Disposition beim Fehlen dieser Schädlichkeiten nicht zu Stande gekommen wäre, sie können bei ausgesprochener Krankheit die Grösse der Zuckerausscheidung steigern, allein aber vermögen sie einen Diabetes mellitus nicht zu erzeugen. Es ist bereits dem Scharfsinne Griesinger's betreffs der traumatischen Affectionen des Gehirns (Lit.-Verz. No. 63 S. 339) nicht entgangen, dass es sich bei vielen dieser Fälle durchaus nicht um eine nachweisbare Schädigung des Hirns, sondern um eine allgemeine Erschütterung des Körpers oder um eine Beeinträchtigung von Körperstellen, denen keinerlei direkte Beziehung zu den Nervenapparaten zugeschrieben werden kann, handelt, und es fanden sich dann demgemäss auch gar keine Hirnerscheinungen bei der Entwickelung des Diabetes; nur in 4 von 20 Fällen wurden solche in höherem Grade beobachtet, und gerade von diesen endeten 3 mit Genesung, und hier wieder bestand mehrfach kein wirklicher Diabetes, sondern eine einfache Glycosurie, welche mit dem Schwinden der Hirnerscheinungen aufhörte, wie ja auch bei sonstigen, nicht traumatischen Hirnkrankheiten vorübergehend Zucker im Harn auftritt. „Dagegen“, sagt Griesinger, „können Verletzungen, Contusionen, heftige Zerrungen der allerverschiedensten Theile des Körpers zur Ursache, oder vielmehr zu einem der mitwirkenden Momente bei der Entstehung ebensowohl eines vorübergehenden als eines chronischen Diabetes werden. Dies lässt sich freilich für jetzt nicht weiter erklären, die Experimente mit der „Piqûre“ passen nicht darauf, aber es ist die Wahrheit.“ Ja, sicherlich können auch alle diese Traumen zur Entstehung eines Diabetes mellitus mitwirken, aber sie dürfen nicht als die wirkliche Ursache desselben angesehen werden. Denn wäre dies der Fall, so müsste der Diabetes mellitus weit häufiger sein, als dies in der That der Fall ist. Dasselbe lässt sich wohl von einer Reihe anderer Schädlichkeiten sagen, welche sich bisweilen als die einzig nachweisbare Ursache für das Auftreten des Diabetes mellitus feststellen lassen, und zwar in erster Reihe von dem Missbrauche des Zuckergenusses mit einer an Amylaceen sehr reichen Kost, sowie ferner von Erkältungen oder Durchnässungen, welche letztere in nicht weniger als in 26,2 % (40 : 152) der Fälle, auf welche Griesinger's Angaben

sich stützen, als Ursachen des Diabetes bezeichnet wurden. Trotzdem ist die praktische Bedeutung dieser occasionellen Momente nicht zu unterschätzen, und man darf sich bei der Würdigung der Bedeutung dieser Schädlichkeiten für die Aetiologie des Diabetes mellitus wohl mit den Anschauungen Griesinger's einverstanden erklären, welcher sich betreffs der Bedeutung der Erkältung und Durchnässung dahin resolvirt (l. c. S. 343), dass bei dem allgemeinen Missbrauche, der mit dieser Krankheitsursache getrieben wird, gewiss grosse Vorsicht in ihrer Anerkennung räthlich sei, dass sie sich aber als eines der wirkenden Momente nicht ganz verwerfen lasse". Entschieden praktisch bedeutungsvoller, weil viel einflussreicher für die ärztliche Praxis in prophylaktischer resp. therapeutischer Beziehung, ist der Missbrauch des Zuckers und amylaceenreicher Nahrung für die Entwickelung des Diabetes mellitus. Griesinger spricht sich betreffs der Bedeutung dieses ätiologischen Momentes folgendermassen aus (l. c. pg. 334): „Dass das Blut durch Aufnahme vieler zuckerhaltiger Dinge zuckerreicher werden kann, versteht sich, wie hieraus chronischer Diabetes entstehen kann, ist unerklärlich, aber dass es geschehen kann, scheint nach dem Mitgetheilten unabweisbar. Dass hierbei oft noch andere Schädlichkeiten concurriren, kann den Werth der Thatsache nicht verringern." Dass hierbei eine Disposition vorhanden sein muss, das liegt auf der Hand, sonst müsste die Zahl der Diabetesfälle ins Ungeheuerliche steigen, während trotz des in neuerer Zeit anscheinend viel häufigeren Auftretens des Diabetes mellitus doch nur ein glücklicherweise relativ kleiner Bruchtheil dieser Krankheit selbst in den Ländern vorfällt, wo notorisch ein Missbrauch mit dem Genusse süsser Speisen getrieben wird. Es würde zu weit führen und zwecklos sein, hier mit der Aufzählung aller der Gelegenheitsursachen des Diabetes mellitus fortzufahren, welche man als Grund für das Auftreten dieser Krankheit angesehen hat. Ebensowenig würde es auch unsere Erkenntniss fördern, wenn ich auch die Namen aller der Krankheiten nennen wollte, von denen man behauptet hat, dass in ihrem Gefolge gelegentlich einmal Diabetes mellitus auftritt, und von denen man annimmt, dass sie mit dieser Krankheit in irgend welchem Connex stehen. Hierher gehören u. A. die Fälle von Diabetes mellitus, welche im Gefolge schwerer acuter Infektionskrankheiten, nach Diphtherie, Cholera, Blattern, Typhus, Scharlach, Masern, sowie auch gelegentlich im Gefolge syphilitischer Infektion auftreten. Auch hier macht die Seltenheit, mit welcher wir Diabetes mellitus in Folge dieser zum Theil häufig, zum Theil sogar in grossen verheerenden Seuchen auftretenden Krankheiten beobachten, es zum mindesten von vornherein sehr unwahrscheinlich, dass diese Infektionskrankheiten die wirkliche Ursache für die Entwickelung des Diabetes sind, und zwar um

so mehr, als die Glycosurien, welche im Verlaufe mancher Infektionskrankheiten (s. u.) auftreten, erfahrungsgemäss schon während derselben oder kurz nach ihrem Ablauf verschwinden. Gemeinhin lässt sich zwischen beiden Krankheiten keine direkte Continuität nachweisen. v. Frerichs (l. c. pg. 220) berichtet die Geschichte eines jungen Anstreichers. Bei diesem Manne, welchen v. Frerichs als unzuverlässig bezeichnet, soll der Diabetes sich 2 Jahre vor dem Tode, welcher in Folge von Schwindsucht erfolgte, in der Reconvalescenz von Typhus entwickelt haben. Die Sektion stützte die Annahme eines stattgehabten Abdominaltyphus in keiner Weise. Die Milz wurde klein, der Darm unverändert gefunden. Charakteristische Narben in demselben hätten den causalen Zusammenhang beider Krankheiten bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich machen können, während in der vorliegenden Form der Fall nichts weniger als beweiskräftig dafür ist, dass der Diabetes sich im Gefolge eines Typhus, geschweige denn von demselben abhängig und bedingt entwickelt hat. Soweit ich die Sache übersehe, fehlt zur Zeit jeder Beweis dafür, dass unter dem Einflusse irgend welcher Infektionskrankheit, d. h. durch sie bedingt, die Zuckerharnruhr entsteht, dagegen ist es wohl möglich, dass jede derselben unter Umständen eine wirksame Gelegenheitsursache für die Entwickelung einer bestehenden Disposition zum Diabetes mellitus werden kann. Bedeutsam genug ist für die Aetiologie des Diabetes mellitus, wie relativ selten wir im Stande sind, irgend ein Moment aufzufinden, auf welches sich der schwere Symptomencomplex, an welchem der Kranke leidet, zurückführen lässt. Es wird diese Thatsache verständlich, wenn wir bedenken, dass sich Anomalien des Stoffwechsels oft genug entwickeln, ohne dass irgend ein äusserer Anlass dazu vorausging, und dass sie so lange latent verlaufen, bis subjektive und objektive Störungen in dem Gesundheitszustande dieser Individuen mit Sicherheit darauf hinweisen, dass das Gleichgewicht im Organismus gestört ist.

Haben wir aus den eben mitgetheilten Erfahrungen ersehen können, dass die Infektionskrankheiten bis jetzt wenigstens lediglich als Gelegenheitsursachen bei dem Diabetes mellitus angesehen werden dürfen, so besteht doch darüber kein Zweifel, dass sie zu Glycosurien Veranlassung geben können. Auch die im Gefolge chirurgischer Affectionen auftretenden Glycosurien beruhen im wesentlichen auf infectiösen Ursachen. Redard (Revue de chir. 1886 No. 8 u. 9) hat eine grössere Anzahl von solchen ephemeren Glycosurien, die zu gewissen Zeitpunkten kommen und verschwinden, mitgetheilt. Er fand sie fast constant bei schweren, brandigen Phlegmonen, bei Lymphangioitis, Erysipel und Anthrax. Bereits A. Wagner (Lit.-Verz. No. 164 S. 409) hatte bei zwei früher mit möglichster Sicherheit für völlig gesund zu haltenden Menschen bald nach der Entwickelung

ausgedehnter carbunculöser Haut-Entzündungen, welche unter allgemeinen septischen Erscheinungen stürmisch verliefen und zum Tode führten, acut auftretende Glycosurie beobachtet. Auch Vulpian und Philippeaux (Lit.-Verz. No. 163 S. 782) theilten eine analoge Beobachtung mit. Hier trat Genesung ein und damit, d. h. mit der Abstossung des grössten Theils des nekrotisirten Gewebes, verschwand der Zucker aus dem Harn, auch konnten diese Beobachter, nachdem der Zucker verschwunden war, keinen Inosit in dem Harne des Kranken nachweisen. Leider war in diesen Beobachtungen von A. Wagner, sowie von Vulpian und Philippeaux der Urin vor der Erkrankung auf die Anwesenheit von Zucker nicht untersucht worden. Redard betont ferner, dass diese ephemere Glycosurie bei sehr vielen Fällen von Eiterung im Momente der Abscessbildung eine gewisse Heftigkeit erreiche, und dass man diese Glycosurie besonders bei Septicaemien und zwar dann beobachte, wenn die Temperatur der Kranken übermässig steigt. Redard stellt diese chirurgischen ephemeren Glycosurien mit den gleichartigen Glycosurien in Parallele, welche man bei gewissen Fiebern (fièvres éruptives) im Stadium der Eiterung beobachtet hat. Guéneau ebenso wie Prévost fanden in fast allen Fällen von Pocken während des Eiterungsfiebers Zucker im Urin. Letzterer constatirte, dass er mit demselben verschwand. Prévost hat auch in einem Falle von Eiterungsfieber im Gefolge der Vaccination im Urine Zucker auftreten sehen. Bordier erwähnt zwei Fälle von Masern, bei denen gegen Ende der Krankheit Glycosurie auftrat.

Auch in einzelnen Fällen von Scharlach wurde Zucker im Harn constatirt, desgleichen liegen einzelne Berichte über Glycosurie bei Intermittens vor. Ausserdem ist auch im Verlaufe der Meningitis cerebrospinalis epidemica mehrfach Glycosurie beobachtet worden. Anscheinend kann auch bei solchem Fieber, wobei keine Ursache für dasselbe, nichts, was dasselbe erklärt, nachgewiesen werden kann, Glycosurie sich entwickeln. Skerrit (Lit.-Verz. No. 155) beschreibt einen derartigen Fall. Das Fieber dauerte 11 Tage. Während dieser Zeit wurde Durst und Entleerung eines reichlichen zuckerhaltigen Urines beobachtet. Mit dem Fieber verschwand der Zucker aus dem Urin. Die Beobachtung Skerrits, über welche detaillirtere Mittheilungen des Verfassers erwünscht gewesen wären, unterscheidet sich wesentlich von den ephemeren Glycosurien, welche Redard beschrieben hat. Bei ersterer sehen wir die Glycosurie eben so lange wie das Fieber, für welches kein materielles Substrat nachzuweisen war, andauern; bei letzterer ist die Glycosurie ephemer, sie kann im Verlauf der Krankheit, bei welcher gemeinsam schwere Eiterungsprozesse und Fieber die wesentlichen Symptome bilden, mehrfach wiederkehren, sie kann auch mit Albuminurie complizirt oder durch dieselbe ersetzt auftreten, desgleichen

können statt des Zuckers reichliche Urate, Oxalate und Phosphate beobachtet. werden. Die ephemere Glycosurie, bei welcher die ausgeschiedene Zuckermenge 3, 4, 13—15 g pro die beträgt, ist fast immer von Vermehrung des Harnstoffs und der Dichtigkeit des Harns, sowie von vorübergehender Polyurie begleitet. Das Bindeglied zwischen diesen verschiedenen Glycosurien, deren Studium noch weiter verfolgt werden muss, ist anscheinend in erster Reihe das Fieber, mit dem sie kommen und nach längerem oder kürzerem Bestehen vergehen. Mit dieser Thatsache ist der Unterschied dieser Glycosurien von dem gewöhnlichen Diabetes mellitus gegeben, denn dieser ist eine fieberlose, sogar zu subnormalen Temperaturen (cf. oben S. 141) neigende Krankheit. Wenn beim Diabetes mellitus Fieber auftritt, so ist dies die Folge einer secundär auftretenden Erkrankung. Während des Fiebers, welches also beim Diabetes mellitus nicht als Ursache der Glycosurie anzusehen ist, nimmt dieselbe sogar häufig, wenn gleich nicht constant, wie dies Cl. Bernard u. A. annahmen, ab. Da ein sehr grosser Theil dieser im Verlaufe fieberhafter Erkrankungen auftretenden Glycosurien zweifellose Infectionskrankheiten betrifft, bei denen sogar wie bei den Septicaemien, dem Erysipel etc. die Infectionsträger in Gestalt von Mikroorganismen nachgewiesen worden sind, so muss natürlich die Frage aufgeworfen werden, ob zwischen solchen Mikroorganismen und Zuckerbildung nicht ein Causalnexus besteht. Dass unter dem Einflusse von Mikroorganismen diastatische Fermente sich entwickeln können, ist erwiesen, (cf. oben S. 99) und man kann u. a. mit der Möglichkeit rechnen, ob nicht die unter dem Einflusse der genannten Krankheiten sich entwickelnden Glycosurien durch vermehrte Zuckerbildung veranlasst werden, welche auf die Wirkung saccharifizirender Fermente zurückzuführen ist, die sich als Resultat des Stoffwechsels gewisser pathogener Mikroorganismen entwickeln. Gewisse Analogien haben der gewöhnliche fieberlose Diabetes mellitus und infektiöse Krankheiten auch in der Beziehung, dass sich bei beiden gelegentlich die gleichen oder nahe verwandte Stoffwechselprodukte in abnormer Menge entwickeln können, welche gleichfalls mit dem Harn, wenigstens grossentheils ausgeschieden werden. Ich erinnere an die Geschichte der Acetonurie, wobei aus dem Harn Aceton abdestillirt werden kann. Dieselbe kommt erfahrungsgemäss nicht nur beim Diabetes mellitus, sondern auch bei einer Reihe von acuten Infektionskrankheiten vor. Einer meiner früheren Assistenten, Dr. August Deichmüller (Lit.-Verz. No. 37) hat in meiner Klinik aus 9 Litern Harn, welche 6 scharlachkranken Kindern entstammten, durch Destillation 7 g reines Aceton dargestellt. Derselbe konnte auch aus dem Urin einer Typhuskranken (Lina Müller), welche vom 16. bis 31. März 1882 in meiner Klinik behandelt und geheilt entlassen

worden war, durch Destilliren desselben Aceton gewinnen. Weder dieser Harn, noch die Urine der scharlachkranken Kinder, von denen eben die Rede war, enthielten Zucker. Von Interesse ist, dass auch die in dem Harn Diabeteskranker gelegentlich vorkommende β-Oxybuttersäure, welche von Minkowski (Lit.-Verz. No. 111 S. 225) bereits im Urin einer nicht diabetischen Patientin — scorbutähnliche Erkrankung, die zu einer ziemlich weit vorgeschrittenen amyotrophischen Lateralsclerose hinzugetreten war — aufgefunden worden war, durch E. Külz (Lit.-Verz. No. 86 S. 336) auch im Harn von 2 Fällen von Scharlach und 1 Fall von Masern constatirt worden ist. Uebrigens konnte Külz auch in dem Urin von 2 abstinirenden Geisteskranken, bei denen bekanntlich schon nach wenigen Tagen die Exspirationsluft und der Harn einen obstähnlichen Geruch annehmen, und letzterer die Eisenchloridreaktion, die Legal'sche und die Penzoldt'sche Probe zeigt, Oxybuttersäure nachweisen. Das Vorkommen dieser Stoffwechselprodukte, des Aceton, der Acetessigsäure, der Oxybuttersäure bei scheinbar ganz verschiedenen pathologischen Zuständen ist interessant genug. Man muss sich fragen, besteht zwischen den acuten Infectionskrankheiten, der Nahrungsverweigerung der Geisteskranken, den schweren Formen des Diabetes, wo diese Substanzen — was ich bei der sogen. leichten Form der Zuckerharnruhr nie gesehen habe — öfter in grösserer Menge im Harne gefunden werden, ein Bindeglied, wodurch dies erklärt wird. Ich meine, dass das Gemeinsame bei diesen Zuständen der gesteigerte Eiweisszerfall, keineswegs aber die Zuckerbildung ist, denn einestheils vermisst man diese Körper, wie bemerkt, im Harn der an der leichten Form des Diabetes Leidenden trotz reichlicher Zuckerausscheidung und anderntheils findet man diese Substanzen — Acetessigsäure etc. — bei einer Reihe von Fällen der genannten Infektionskrankheiten, sowie von Geisteskrankheiten mit Abstinenz, auch ohne dass eine Spur von Zucker in dem Urin vorhanden zu sein braucht. Setzt man einen Fall von leichtem Diabetes auf reine Fleischkost, so wird desshalb doch kein Aceton etc. im Harn auftreten, so lange nicht der Eiweisszerfall wesentlich gesteigert wird; bei den schweren Fällen von Diabetes, wo bei reiner Fleischkost und Ausschluss von Kohlenhydraten noch mehr Eiweiss zerfallen muss, um den Bedarf an kohlenstoffhaltigem Oxydationsmaterial zu decken, als bei gemischter Nahrung, wird man aber sehr bald nach Beginn der Fleischdiät Aceton, Acetessigsäure u. s. w. in vermehrter Menge im Harn nachweisen können.

Kehren wir zu den im Verlauf von acut fieberhaften Erkrankungen auftretenden Glycosurien nochmals zurück, so sehen wir, dass dieselben jedenfalls nur transitorische sind. Ob unter Umständen d. h. bei vorhandener Disposition zum Diabetes aus solchen Glycosurien ein wirklicher

Diabetes mellitus sich entwickeln kann, der auch nach Fortfall der Krankheitsursache noch fortdauert, bleibt wenigstens, soweit meine Kenntniss reicht, zu erweisen. —

Ferner tritt uns die Frage entgegen, ob bei Diabetikern unter dem Einflusse von complicirenden, durch Microorganismen, welche im Körper der Diabeteskranken einen trefflichen Nährboden finden, bedingten Erkrankungen Verschlechterung der diabetischen Symptome eintreten kann und ob resp. durch Beseitigung dieser microparasitären Einflüsse die diabetischen Symptome gebessert werden können. Dass dies möglich ist, ist mir nicht zweifelhaft. Mein College Franz Koenig hat 2 Beobachtungen mitgetheilt (Centralbl. für Chirurgie, Bd. 14, Leipzig 1887 No. 13), welche ich mit zu verfolgen Gelegenheit hatte, wo bei Diabetikern mit brandiger Extremitätenphlegmone, bei denen trotz der eingeleiteten antidiabetischen und antiseptischen Behandlung das Krankheitsbild sich immer drohender gestaltete, die unter strengsten antiseptischen Cautelen vorgenommene Amputation wie mit einem Schlage das drohende Bild bei den Kranken beseitigte. Der Zuckergehalt des Urins, welcher in beiden Fällen $4\,{}^0/_0$ betrug — in dem einen dieser Fälle war er unter dem Fortschreiten der brandigen Phlegmone erheblich gesteigert worden — ging auf ein Minimum herunter, die beängstigenden Allgemeinerscheinungen, der comatöse Zustand in dem einen Falle, das hohe Fieber, der Singultus in dem anderen Falle verloren sich, und die operirten Kranken machten einen auffallend raschen, durch keinerlei phlegmonöse Zufälle gestörten Heilungsverlauf durch. Ihre Genesung kam zu Stande, wie dies bei antiseptischem Verlaufe sonst gesunder Menschen zu sein pflegt. Die antidiabetische Diät wurde von beiden Kranken weiter fortgesetzt. Ich habe Gelegenheit gehabt, nach Verlauf von ca. 1 resp. $^3/_4$ Jahren den Urin beider Kranken wieder zu untersuchen; die Untersuchung wies einen geringen Zuckergehalt von ca. $1\,{}^0/_0$ in beiden Fällen nach. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, dass durch diese beiden, für die ärztliche Praxis überdies so bedeutungsvollen Beobachtungen Koenig's bewiesen ist, dass unter dem Einflusse mikroparasitärer Erkrankungen, welche beim chronischen Diabetes als Complicationen auftreten, die Symptome desselben erheblich gesteigert werden können, und dass mit Beseitigung dieser Complicationen eine sehr schnelle Besserung der diabetischen Symptome, insbesondere auch der Glycosurie eintreten und durch geeignete antidiabetische Behandlung festgehalten werden kann.

Infectiosität oder gar Contagiosität der Zuckerharnruhr ist, wie dies bei der Gicht geschah — dieser heute längst überwundene Standpunkt hat auch in dem preussischen Regulativ vom 8. August 1835 betreffs der sanitätspolizeilichen Massregeln gegen die Verbreitung

ansteckender Krankheiten, welches heute noch in Kraft ist, Ausdruck gefunden — niemals, soviel ich weiss, behauptet worden (Lit.-Verz. No. 47). Wir haben einzelne Blutstropfen, welche unter antiseptischen Cautelen durch Stich in die Haut von zwei an schwerem Diabetes leidenden Kranken entnommen und auf Blutserum und alkalische Fleischinfuspeptonkochsalzgelatine geimpft worden waren, frei von Mikroorganismen gefunden. Es hat auch durch diese dem heutigen Standpunkte unseres Wissens entsprechende Untersuchungen kein Anhaltspunkt dafür gefunden werden können, dass in dem Blute der Diabetiker Mikroorganismen oder deren Keime existiren, welche etwa bei dem diabetischen Prozesse eine Rolle spielen. —

Der Diabetes mellitus scheint bei Thieren kaum vorzukommen. Er ist ein trauriges, anscheinend ausschliessliches Privilegium des Menschen. Ich kenne nur sehr wenige Beobachtungen von Diabetes mellitus bei Thieren. Leblanc, Thierarzt in Paris (Lit.-Verz. No. 96), hat der dortigen Academie der Medizin am 19. Februar 1850 mitgetheilt, dass er bei einer 6—7 Jahre alten Hündin, die fortdauernd während ihres ganzen Lebens mit rohem Rindfleisch gefüttert worden war, Diabetes mellitus beobachtet habe. Ferner hat Bérenger-Féraud (Lit.-Verz. No. 9 S. 871) derselben gelehrten Körperschaft am 9. Mai 1864 berichtet, dass ein Affe, welchen er, um ihn beim Transport in ein kälteres Klima vor Tuberkulose zu schützen, wenn auch nicht lediglich mit animalischer Nahrung fütterte, dem in tückischer Weise sich entwickelnden Diabetes mellitus nach seiner Ueberführung nach Frankreich erlag. Das omnivore Thier magerte schnell trotz reichlicher Nahrung ab, starker Durst trat auf, der Urin wurde reichlicher, liess beim Verdunsten einen weisslichen Rückstand zurück, welcher süss schmeckte und mit Natronlauge, Bismuthum subnitricum und der Fehling'schen Lösung Zuckerreaktion gab. Das Thier wurde amaurotisch, bekam Convulsionen etc. Ausserdem hat St. Cyr (Lit.-Verz. No. 148) abgesehen von 3 älteren Fällen (darunter 2 von Leblanc, der 3. von Thiernesc) 1870 einen Fall von Diabetes mellitus bei einem 10jährigen Hunde mitgetheilt. Der eine der Leblanc'schen Fälle ist wohl der oben referirte, der 2. aus dem Jahre 1858 stammende betraf einen Affen, die Beobachtung von Thiernese aus dem Jahre 1861 betraf einen 15jährigen Hund. Alle Thiere starben. Endlich hat Senator (Lit.-Verz. No. 154 S. 393) berichtet, dass Diabetes mellitus und zwar ebenso wie der Diabetes insipidus namentlich bei Pferden nicht selten sei, aber auch bei anderen Hausthieren vorkomme. Dagegen hat mein verehrter College Esser, Professor der Thierheilkunde an unserer Hochschule, weder in seiner eigenen Erfahrung, noch auch in der ihm zu Gebote stehenden Fachliteratur sichere Beobachtungen auffinden

können, welche den Schluss gestatten, dass bei Thieren Diabetes mellitus überhaupt vorkomme. Insbesondere meint Esser auch, dass der bei Pferden häufig vorkommende Diabetes ausschliesslich Diabetes insipidus sei.

Diese Thatsachen sind interessant genug. Wir kennen so mannigfache Methoden, durch welche wir bei Thieren auf experimentellem Wege sogenannten artifiziellen Diabetes d. h. transitorische Glycosurie erzeugen können, während sich bei ihnen die nothwendigen Bedingungen nicht vereinigt finden, auf deren Grundlage sich bei dem Menschen Diabetes mellitus entwickelt. Auch beim Menschen gibt es eine ganze Reihe von Zuständen, bei denen wir eine mehr oder weniger schnell vorübergehende Glycosurie, von welcher wir soeben einige Formen kennen gelernt haben, beobachten, ohne dass daraus wenigstens in der überwiegenden Zahl der Fälle Diabetes mellitus entstehen dürfte. Alles drängt zu der Annahme, dass zu der Entwickelung des Diabetes eine bestimmte Anlage, eine individuelle Disposition vorhanden sein muss, welche fast stets angeboren sein dürfte und nicht selten ererbt ist. Ich gebe zu, dass dieselbe unter Umständen auch einmal erworben werden kann, und dass aus einer solchen einfachen Glycosurie sich ein wirklicher Diabetes entwickelt. Es liegt aber kein zwingender Grund vor, diese Möglichkeit zu urgiren, indem meines Erachtens (cf. oben S. 165) die angeborene Anlage alle Beobachtungen zu erklären vermag. Diese Disposition zum Diabetes mellitus — sei sie stets angeboren oder manchmal auch erworben — muss in allen Geweben und Organen, in denen Stoffwechsel besteht, und in denen somit die oben präcisirten (cf. S. 124) für die Entwicklung des Diabetes nothwendigen Bedingungen vorhanden sind, gesucht werden. Es ist bereits auch (S. 154) erwähnt worden, dass verschiedene Organe, wenngleich in verschiedener Intensität, sich bei dem diabetischen Prozess regelmässig betheiligen, dass indessen in einzelnen Fällen unter Umständen bald das eine bald das andere Organ mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als das meistbetheiligte angesehen werden dürfte. Jedoch muss wohl der Gedanke als unberechtigt zurückgewiesen werden, daraufhin den Diabetes mellitus in einen Gehirn-, Leber-, Muskel-, Pankreasdiabetes vom anatomisch-ätiologischen Gesichtspunkte aus eintheilen zu wollen.

Dem soeben ausgesprochenen Satze scheint in mancher Beziehung die pathologische Anatomie zu widersprechen. Man findet nämlich bei den Sektionen von Diabetikern in einem allerdings nicht grossen Bruchtheile der Fälle in Organen Veränderungen, welche auf Grund gewisser experimenteller und physiologischer Thatsachen als Ursachen des Diabetes vielfach angesprochen wurden und noch werden. Ueber die das Gehirn betreffenden Thatsachen habe ich mich bereits (S. 169) ausgesprochen, und es darf hier als ergänzend hinzugefügt werden, dass die wenigen Fälle, in welchen

Rückenmarkserkrankungen bei den Leichenöffnungen von Diabetikern gefunden wurden, zur Aufstellung von causalen Beziehungen zwischen denselben und dem Diabetes im allgemeinen nicht berechtigen, und zwar einfach aus dem Grunde nicht, weil sonst die Fälle, in denen beide combinirt sind, nicht so selten sein könnten, wie dies in der That der Fall ist. Daraus, dass einzelne Symptome gewisser Rückenmarkskrankheiten, so z. B. Ataxie, Schmerzen und wahre Neuralgien, Fehlen der Sehnenreflexe bei einer grösseren Zahl der Fälle von Diabetes vorkommen, darf man natürlich keinen Rückschluss auf causale Beziehungen zwischen beiden Erkrankungen machen, so z. B. zwischen Tabes und Diabetes mellitus. Bekanntlich wird bei der Tabes dorsalis keine Glycosurie gefunden, und wenn man für die Fälle von Diabetes mellitus, welche gewisse an Tabes erinnernde Symptome zeigen, eine bestimmte Bezeichnung wünscht, lässt sich gegen die von Leval-Picquechef (Lit.-Verz. No. 98) gewählte „Pseudo-tabes du diabète" füglich nichts erinnern. Abgesehen von zufälligen Complicationen, bei denen gelegentlich einmal Zuckerharnruhr und Rückenmarksaffectionen bei demselben Individuum vorkommen, handelt es sich hier offenbar, wie bei analogen Gehirnveränderungen, um secundäre, von dem Diabetes abhängige und durch ihn bedingte Prozesse, wie ich das a. a. O. (Lit.-Verz. No. 43 S. 163 u. 167) bereits auseinandergesetzt habe, worauf ich hierdurch verweise. Sollten nun wirklich einmal Veränderungen im Rückenmark, wie ich das für das Gehirn als möglich zugegeben habe, den Stoffwechsel in direkter Weise so beeinflussen, dass der Diabetes mellitus als von ihnen abhängig anerkannt werden muss, so würde damit der von uns festgehaltene Standpunkt doch nicht alterirt werden. Man dürfte sich vorstellen, dass es in zur Zeit unbekannter Weise lokalisirte Rückenmarkserkrankungen gibt, unter deren Einflusse sich Veränderungen im Körperprotoplasma entwickeln, und dass dasselbe dabei eine gerade solche Beschaffenheit annimmt, wie sie bei der angeborenen Disposition zum Diabetes mellitus von Haus aus vorhanden ist, d. h. also, dass infolge gewisser Rückenmarkserkrankungen die im Protoplasma vor sich gehenden Oxydationsprozesse in unzureichender Weise geschehen. Die Annahme von Dreyfous (Lit.-Verz. No. 142 S. 1034), dass es sich beim Diabetes mellitus um eine depressive Erkrankung des Nervensystems, besonders des Rückenmarks handele, ist keineswegs durch solche Thatsachen zu stützen. Er dürfte mit dieser Hypothese auch ziemlich isolirt dastehen. Nicht anders steht es mit den Veränderungen, welche im Sympathicus, resp. in seinen Ganglien gefunden werden. Es darf als sicher angenommen werden, dass durch gewisse Eingriffe und Verletzungen des Sympathicus bei Thieren experimentell Glycosurie erzeugt werden kann, aber das allein gibt kein Recht, die wirkliche Ursache

des Diabetes mellitus in der Erkrankung des Sympathicus zu suchen. In vollkommen zutreffender Weise hat A. Vulpian (Lit.-Verz. No. 162 Vol. II S. 37) die nach dem vorliegenden wissenschaftlichen Material allein mögliche Beurtheilung der Frage in folgender Weise gegeben: „Avouons-le, malgré toutes les expériences qu'ont été poursuivies avec tant de zèle, on est parvenu seulement à faire naître une maladie passagère, à provoquer un symptôme fugace, la glycosurie. En effet le passage du sucre dans l'urine, après les differentes expériences qui donnent lieu à la glycosurie, ne dure en général que quelques-heures ou quelques jours ... La glycosurie n'est qu'un symptôme de la maladie connue sous le nom de diabète, maladie que la physiologie est, jusqu'à présent impuissante à produire. La glycosurie, que nous arrivons à déterminer, dure un, deux quelque-fois-cinq, six, sept et même huit jours: ce temps expiré, elle disparaît, sans qu'il soit possible d'en prolonger la durée . . .“ Auf der anderen Seite aber betone ich, was auch Vulpian thut, mit Rücksicht auf gewisse klinische Erfahrungen hier nochmals, dass die krankhaften Veränderungen des Nervensystems in vielen Fällen von Diabetes, fast ausschliesslich als prädisponirendes Moment aber nicht als primäre Ursache, eine bedeutsame Rolle spielen. Indess weiter darf man nicht gehen. Wenn also Klebs und Munk (Lit.-Verz. No. 77 S. 113) durch partielle Exstirpationen des Ganglion solare bei Hunden einen theils ca. 1—2 Wochen dauernden, theils einen schneller vorübergehenden Diabetes mellitus erzeugten und meinten, dass darauf hin in einem von ihnen beobachteten Diabetesfalle, bei welchem neben einer Pankreasaffection eine Atrophie des Ganglion solare gefunden wurde, die letztere für das den Diabetes veranlassende Moment erklärt und darauf hin sogar therapeutische Vorschläge gemacht werden dürfen, so wird man Eulenburg und Guttmann gewiss beistimmen müssen (Lit.-Verz. No. 51 S. 193), welche, wenngleich durchaus bestrebt, die Bedeutung des Sympathicus für das Zustandekommen des Diabetes nicht zu unterschätzen, die eben citirte Beobachtung nicht für recht beweiskräftig erachten Alle Theorien, welche mit der Bedeutung des Sympathicus bei der Entstehung des Diabetes mellitus rechnen, sehen diese Erkrankung überdies in sehr einseitiger Weise als eine Störung der Leberfunktion an, ein Standpunkt, welcher heute wohl als ein allgemein aufgegebener angesehen werden darf. Indessen halte ich auch den Einfluss des Sympathicus auf den Verlauf des Diabetes in mancher Beziehung für einen durchaus wichtigen, denn dass Anomalien der Blutvertheilung in den Geweben und Organen, welche doch besonders in erster Reihe unter dem Einfluss von Störungen im sympathischen Nervensystem sich erwarten lassen, einen erheblichen Einfluss auf die Intensität der Zuckerausscheidung haben, ist durchaus einleuchtend. Ob jemals primäre Störungen in

dem Sympathicus Diabetes mellitus erzeugen, ist zur Zeit nicht auszusagen. Es fehlen dafür alle positiven Anhaltspunkte; ist doch die oben citirte Beobachtung die einzige mir bekannt gewordene, wo in Folge eines positiven Befundes in einem Ganglion des Sympathicus bei einem Falle von Diabetes eine solche Behauptung überhaupt auf die Tagesordnung gebracht wurde.

Ph. Munk hatte, aus seinen gemeinsam mit Klebs angestellten Versuchen den Schluss gezogen, dass in den nicht seltenen Fällen, wo gleichzeitig nebeneinander Pankreasaffection und Diabetes mellitus beobachtet werden, der Diabetes mellitus nicht als die Folge der Pankreaskrankheit anzusehen ist, sondern dass er vielmehr von einer gleichzeitigen Erkrankung des Ganglion coeliacum abhängt. An diese Behauptung, welche, wie schon erwähnt, durchaus nicht bewiesen ist, schliesst sich, naturgemäss die Frage, ob und in welcher Beziehung die Pankreaserkrankungen mit dem Diabetes zusammenhängen. Munk hat die Möglichkeit, dass in einzelnen Fällen auch eine direkte Abhängigkeit des Diabetes mellitus von Pankreasaffectionen bestehen kann, zugegeben. Bewiesen ist dieselbe jedoch ebensowenig, wie die Entstehung des Diabetes in Folge von Erkrankung des Ganglion coeliacum. Dass irgend eine Pankreaserkrankung an und für sich Diabetes erzeuge, ist um deswillen nicht als nothwendig anzusehen, weil jede Pankreasaffection auch ohne Diabetes bestehen kann und erfahrungsgemäss oft verlauft, ohne dass jemals Glycosurie, geschweige denn Zuckerharnruhr auftritt. Es kann also den Pankreasaffectionen höchstens eine accidentelle Bedeutung bei der Pathogenese des Diabetes zugeschrieben werden. Ob und worin diese bestehen sollen, darüber besitzen wir lediglich unbewiesene und in sich nicht recht wahrscheinliche Hypothesen. Von der Mangelhaftigkeit derselben durchdrungen, meinte N. Friedreich (Lit.-Verz. No. 56, S. 243) sogar für die von Ph. Munk vertretene Anschauung bei der Deutung der mit Diabetes combinirten Pankreaserkrankung eintreten zu müssen. Die oben angedeutete Erklärung (cf. S. 152) ist durchaus unerwiesen und insbesondere ist davor zu warnen, selbst bei schweren organischen Erkrankungen des Pankreas auf ein leistungsunfähiges Sekret der Drüse zu schliessen und darauf hin weitergehende Schlüsse zu bauen. Jedenfalls scheint sich dasselbe in sehr verschiedener Weise bei derartigen Fällen zu verhalten. Hoppe-Seyler (Lit.-Verz. No. 71, S. 96 und No. 72, S. 269) analysirte die gallertige Flüssigkeit aus den in Folge narbiger Constriction an seiner Einmündung in den Darm erweiterten Drüsengängen eines fast vollkommen atrophischen Pankreas. Ob diese Flüssigkeit fermentative Wirkungen zeigte, finde ich nicht erwähnt; dagegen fand Herter (Lit.-Verz. No. 68) in einem ähnlichen Falle nicht nur deutlich ausgesprochene Trypsinwirkung und schnelle

Spaltung der Fette, sondern auch eine kräftige diastatische Wirkung der Flüssigkeit, welche in dem stark erweiterten Ductus Wirsungianus angesammelt war, dessen Ausmündung durch ein Carcinoma duodeni verengt war.

Sehen wir uns das casuistische Material, auf welchem die Lehre von dem sogenannten pankreatischen Diabetes beruht, an, so hat Hoffmann (Lit.-Verz. No. 159, S. 160) unter einer Zahl von über 60 Fällen, welche er aus der Literatur gesammelt hat, nur etwa 10 Fälle gefunden, welche für die Symptomatologie u. s. w. verwerthbar sind. Aus dem Studium dieser Beobachtungen entnahm Hoffmann, dass die von Lancereaux als für diese Form des Diabetes mellitus hervorgehobenen characteristischen Zeichen: auffallend acuter, ja plötzlicher Beginn, schnell sich entwickelnde Polyphagie und Polydypsie keineswegs für alle Fälle zutreffen; im Gegentheil, Hoffmann fand in den von ihm gesammelten Fällen den acuten, als besonders wichtig von Lancereaux betonten Anfang nur einmal notirt. In einem solchen von Seegen beobachteten Falle von pankreatischem Diabetes war nicht, wie das Lancereaux angibt, beträchtliche Abmagerung, sondern Fettsucht vorhanden. Eine Reihe dieser Fälle von Diabetes mellitus, bei welchen post mortem hochgradige Pankreasveränderungen constatirt wurden, lässt während des Lebens viel eher an einen neurogenen Ursprung denken. Ich erinnere z. B. an den unter Leitung von K. E. Hasse auf hiesiger medic. Klinik länger als 3 Jahre beobachteten und von J. Schaper in seiner Inauguraldissertation (Lit.-Verz. No. 150) beschriebenen Fall von Diabetes mellitus; entstanden durch Trauma, wonebeu sich gleich nach der sehr heftigen mit schweren Hirnsymptomen einsetzenden Contusion des Schädels ausserdem eine dauernde Facialisparalyse und einige Tage später auch eine Abducenslähmung zeigte. Wiesen die vorhandenen Symptome auch auf eine cerebrale Affection hin, so liessen sich doch nur an den Wurzeln des Facialis bei der Sektion des an Tuberculose gestorbenen Kranken einige Abnormitäten auffinden. Das Pankreas aber zeigte sich schon dem blossen Auge als bedeutend geschrumpft und atrophisch. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine Schrumpfung der einzelnen Drüsenläppchen und fettigen Zerfall. Ich gedenke ferner eines Falles meiner eigenen Beobachtung, wo die Sektion analoge Pankreasveränderungen ergab. Es handelte sich um einen 27jähr. Schlosser (J. Gerhardt aus Egelbach, in die Klinik aufgenommen wegen schwerem Diabetes mellitus und Tuberkulose beider Lungenspitzen am 14/2. 1878, gestorben am 24/3. 1878). Der Kranke hatte einen geisteskranken Bruder, er selbst zeigte eine grosse Apathie und war impotent. Am Schädel war Hypertrophie der Diploë und am Gehirn chronische Leptomeningitis bei der Sektion nachweisbar. Ich erwähne endlich noch einen Fall von schwerem Diabetes, welcher einen vom 26/9.

1882 bis 22/6. 1883 auf meiner Klinik behandelten 17jährigen Malerlehrling betraf. Angeblich seit Herbst 1881 krank, bot er das Bild eines in seiner geistigen Entwickelung sehr Zurückgebliebenen, er zeigte stets eine hochgradige Apathie und machte oft einen geradezu geistesschwachen Eindruck. Die Sektion ergab einen stark erweiterten Ductus Wirsungianus, welcher mit sehr zahlreichen aus kohlensaurem Kalk bestehenden Concrementen angefüllt war (vergl. Lit.-Verz. No. 48, S. 58). Das Pankreas war hochgradig atrophisch. Angesichts solcher Beobachtungen, welche etwa die Typen der beim Diabetes mellitus gelegentlich vorkommenden Pankreasveränderungen repräsentiren, muss man sich die Frage vorlegen, welche Gründe können uns veranlassen, in diesen im Pankreas verlaufenden Krankheitsprozessen die Ursache des Diabetes zu erblicken. Ich habe nichts auffinden können, was uns einen solchen causalen Zusammenhang zwischen Zuckerharnruhr und Pankreasveränderungen auch nur wahrscheinlich machen könnte. Indessen leugne ich nicht, dass zwischen beiden causale Beziehungen existiren dürften, aber in anderer Weise, wie es sich die Vertreter des pancreatischen Diabetes vorgestellt haben.

Meines Erachtens dürften vielmehr die Veränderungen, welche wir gelegentlich im Pankreas von Personen constatiren, welche dem Diabetes mellitus erlegen sind, wofern es sich nicht um zufällige Complikationen, wie z. B. um Carcinom des Pankreas handelt, wohl als secundäre, von der diabetischen Erkrankung abhängige und nicht dieselbe bedingende Veränderungen aufzufassen sein. Ich werde darauf zurückkommen, wenn ich auf die feineren, erst bei der mikroskopischen Untersuchung im vollen Umfang sich ergebenden Organveränderungen etwas näher eingehen werde, welche beim Diabetes mellitus zur Beobachtung kommen. Zuvor will ich mit einigen Worten der allerdings vereinzelten Fälle von Diabetes mellitus gedenken, in welchen daneben schwere Lebererkrankungen bestanden. In der Regel verlaufen auch die schwersten Lebererkrankungen ohne Glycosurie, und ohne dass sich Diabetes mellitus entwickelt, desgleichen wird diese Krankheit durch daneben auftretende Leberaffectionen erfahrungsgemäss in ihrem Verlaufe in keiner ersichtlichen Weise beeinflusst. Ich selbst habe (Lit.-Verz. No. 44, S. 221) einige Fälle von Diabetes mellitus complicirt mit Cirrhosis hepatis beschrieben. In dem ersten derselben handelte es sich um einen 49jährigen Mann, dessen erste Gattin, wie auch deren Schwester ebenfalls an Diabetes mellitus gestorben war. Einer seiner Brüder war epileptisch. Einer der Söhne des Patienten hatte im Alter von 27 Jahren bereits eine ansehnliche Zahl von Gichtanfällen überstanden. In der Leber des Kranken liessen sich, abgesehen von den cirrhotischen Veränderungen der Drüse eigenthümliche mörtelartige Partikelchen nachweisen, welche aus vollkommen farblosen, theils schmalen,

theils etwas breiteren, verschieden langen Krystallen mit theils gerader, theils abgeschrägter Endfläche bestanden, bei denen ich auf Grund der chemischen Untersuchung es für das Wahrscheinlichste erachtete, dass es sich um — vielleicht mit Hypoxanthin gemischte — Guaninconcretionen handelte. Der 2. meiner Fälle betraf einen notorischen Potator, in dem 3. Falle liess sich ein ätiologisches Moment mit Sicherheit nicht auffinden. Leider war es nur in dem ersten dieser Fälle möglich, die Sektion zu machen. Hier bestand, wie aus obigen Mittheilungen hervorgeht, bei ausgesprochener Familiendisposition zu Psychopathien und Constitutionsanomalien offenbar eine Complication von Diabetes mellitus mit Guaningicht der Leber. Bei dem zweiten Kranken war ein ätiologisches Moment für die Lebercirrhose in dem Abusus spirituosorum, dem derselbe stets gefröhnt hatte, gegeben. In dem 3. Falle bestand, soweit mir bekannt geworden, kein nachweisbarer Grund für die Entwickelung der Leberkrankheit; eine offenbar schwere neuropathische Belastung konnte als Gelegenheitsursache für den Diabetes mellitus angesehen werden. Wir ersehen hieraus, dass ich auf Grund meiner Beobachtungen den Diabetes mellitus nicht als Folge der Lebercirrhose ansehen kann. Da nun in fast allen Fällen von Lebercirrhose diese Krankheit weder von Diabetes mellitus, noch auch von Glycosurie begleitet ist, kann man nicht sagen, dass zwischen beiden Krankheiten nothwendige Bindeglieder vorhanden sind. Weit durchsichtiger sind die sogenannten symptomatischen Glycosurien, welche gelegentlich im Gefolge von Lebercirrhose auftreten. Noch häufiger beobachtet man einen nicht unerheblichen Zuckergehalt der Ascitesflüssigkeit. Derselbe kommt offenbar wohl im wesentlichen dadurch zu Stande, dass der in dem Pfortaderblut enthaltene Zucker zum Theil wenigstens in die Ascitesflüssigkeit transsudirt. Es ist unter diesen Umständen auch nicht befremdlich, dass ein Theil dieses Zuckers nachher aus der Ascitesflüssigkeit in die Säftemasse aufgenommen wird und, in den grossen Kreislauf gelangt, mit dem Harn ausgeschieden wird, weil ja die Ascitesflüssigkeit in beständigem und osmotischem Austausch mit den Körperflüssigkeiten steht. Die auf diese Weise entstehende Glycosurie wird natürlich unter sonst gleichen Verhältnissen um so beträchtlicher sein, je mehr Kohlenhydrate genossen werden und wird so durch Genuss von Zucker hervorgerufen werden können (vergl. G. H. Roger, Lit.-Verz. No. 142, S. 935). Es combinirt sich dann die im Gefolge der Pfortaderstauung auftretende Glycosurie mit einer Art von einfacher alimentärer Glycosurie, wie sie auch beim normalen Menschen beobachtet wird (cf. oben S. 132). Ich will diese Fragen betreffs der im Gefolge der Lebercirrhose auftretenden Glycosurien, wegen deren ich auf die oben citirte Arbeit von G. H. Roger verweise, weil sie mit der eigentlichen Zuckerharnruhr nichts zu thun hat, nicht weiter discutiren und

unterlasse es auch, die anderen Leberkrankheiten hier aufzuzählen, bei denen unter Umständen gleichfalls Glycosurien auftreten. Nur selten scheinen, so weit man es aus klinischen Erfahrungen ersehen kann, ohne nachweisliche Ursache solche Glycosurien den Ausgangspunkt eines wirklichen Diabetes mellitus zu bilden. Bei der Seltenheit, mit der solche Fälle bis jetzt beobachtet worden sind, dürfte anzunehmen sein, dass auch die Leberaffectionen hierbei lediglich die Rolle eines prädisponirenden Momentes, einer Gelegenheitsursache spielen, dass dieselbe aber als wirkliche Krankheitsursache nicht anzusehen sind.

Hiermit scheint mir der kritische Bericht über die grob anatomischen Befunde im wesentlichen beendet zu sein, welche man beim Diabetes mellitus gelegentlich constatirt und denen man einen mehr oder weniger wichtigen Antheil an der Entstehung der Krankheit zugeschrieben hat. Ich habe mich bemüht, nachzuweisen, dass diesen immerhin seltenen Befunden in weitaus der Mehrzahl der Fälle kein Einfluss auf die Entstehung der Krankheit zugeschrieben werden kann, und dass jedenfalls der causale Zusammenhang, d. h. die Abhängigkeit des Diabetes von den betreffenden Organveränderungen, in keinem Falle bewiesen worden ist. Lassen wir aber auch bei vereinzelten solchen Fällen einen solchen Causalnexus als möglich gelten, so müssen wir doch zugeben, dass wir in der erdrückenden Mehrzahl der Fälle bei den Sektionen der an der Zuckerharnruhr Gestorbenen entweder gar keine grob anatomischen Veränderungen oder lediglich solche finden, welche zweifellos entweder als zufällige Complicationen oder, was wohl häufiger der Fall ist, als secundäre im Gefolge des Diabetes auftretende anzusehen sind, wie Tuberkulose u. s. w.

Das Gleiche lässt sich wohl auch von den Veränderungen aussagen, welche nur bei der mikroskopischen Untersuchung unter der Zuhilfenahme feinerer Hilfsmittel erkannt werden können. Es ist gewiss möglich, dass wir dadurch, ebenso wie wir die Unterschiede des Protoplasmas verschiedener Drüsenzellen im thätigen und unthätigen Zustande und zwar besonders auf der Basis der Untersuchungen von R. Heidenhain festzustellen vermögen, auch darüber Klarheit werden gewinnen können, welche Verschiedenheiten bei dem in abnormer Weise funktionirenden Protoplasma der Diabetiker erkennbar sind. Zwei Momente sind es besonders, welche hier der Erforschung des Sachverhaltes sich hindernd entgegenstellen und derselben zur Zeit wenigstens nicht zu bewältigende Schwierigkeiten bereiten; nämlich erstens, dass wir, nachdem der Diabetes einmal entwickelt ist, nicht mehr sicher entscheiden können, ob wir nicht secundäre, erst in Folge des diabetischen Prozesses entstandene protoplasmatische Veränderungen vor uns haben, und dann, dass das bei den Sektionen menschlicher Leichen gewonnene Material in dieser Beziehung schon eine Reihe von

Veränderungen erlitten hat, welche seinen Werth naturgemäss beeinträchtigen. Man hat ad hoc Untersuchungsmaterialien dem lebenden Kranken entnehmen zu dürfen gemeint, um über den Gehalt der Leber an Glycogen in's klare zu kommen. Wir haben oben (S. 151) bereits gesehen, dass diese Methode nur unvollkommen, durchaus nicht ausreichend beweisende Resultate gibt. Vor Allem aber halte ich derartige Vivisektionen am lebenden Menschen zum Zweck wissenschaftlicher Untersuchungen für nicht gestattet (cf. oben S. 150). Die angeführten Schwierigkeiten lassen alle Bemühungen, durch die mikroskopische Untersuchung der Organe der an Diabetes Gestorbenen die Ursache des Diabetes zu erkennen, einen Weg, welchen Cantani (Lit.-Verz. No. 30) mit grossem Eifer verfolgt hat, von vornherein als aussichtslos erscheinen. Der Einwurf ist nur zu begründet, dass diese Veränderungen secundäre, durch die diabetische Erkrankung veranlasste sind. Dass dieselbe das Protoplasma schädigen kann, einmal in Folge der funktionellen Ueberanstrengung im Gefolge der Polyphagie, dann durch Atrophie und Inanition in Folge der Autophagie, d. h. in dem Stadium, wo der Diabetiker von seinem eigenen Fett und Fleisch lebt und endlich durch die im Gefolge des Diabetes sich bildenden abnormen Zersetzungsprozesse und die dadurch entstehenden Produkte des krankhaft veränderten Stoffwechsels ist bekannt, und ich habe auf Grund einer grossen Reihe von Untersuchungsresultaten, welche sich bei der mikroskopischen Untersuchung von Organen an diabetischem Coma Gestorbener ergeben haben, früher nicht gewürdigte Gesichtspunkte für die im Gefolge des diabetischen Prozesses sich entwickelnden Organveränderungen beigebracht (Lit.-Verz. No. 43). So bringt auch die anatomische Untersuchungsmethode, welche betreffs der Pathologie des Diabetes mellitus so reiche Früchte trägt, uns in der Erforschung der ätiologischen Momente nicht weiter. Immer müssen wir auf bis jetzt mit den gegenwärtigen Hilfsmitteln nicht zur Anschauung zu bringende Veränderungen des Protoplasmas zurückgehen, wenn wir uns eine Vorstellung über die Entstehung des Diabetes auf Grund der von mir vorgetragenen Anschauungen machen. Warum ich, wie der Leser erfahren hat, bei den biologischen Prozessen und speziell beim Diabetes mellitus lediglich die fermenthemmende Wirkung der Kohlensäure und nicht die der im Protoplasma der Gewebe und Organe sich bildenden Säuren, z. B. die der Milchsäure berücksichtigt habe — welche ja ebenfalls, wie unsere Versuche ergeben haben, in geeigneter Concentration die Wirkung der diastatischen Fermente zu hemmen vermag — versteht sich leicht. Alle übrigen etwa in Betracht kommenden Säuren werden in den Geweben vollständig neutralisirt, während die Kohlensäure gleichzeitig als Bicarbonat und im absorbirten Zustande in ausreichender Menge vorhanden ist und demgemäss auch zu wirken vermag.

Es erübrigt nunmehr noch, dass ich, bevor ich auf die die Therapie des Diabetes betreffenden Fragen etwas näher eingehe, einige Bemerkungen über die Diagnose und Prognose dieser Krankheit vorausschicke.

Die Diagnose des Diabetes mellitus ist in der Regel eine überaus leichte. Wenn die in diesem Abschnitte ausführlich besprochenen Symptome vorhanden sind, zweifeln wir nicht daran, dass der betreffende Patient an Diabetes mellitus leidet. Jedenfalls ist die Diagnose der Zuckerharnruhr zunächst an den Nachweis von Zucker im Harn geknüpft. Da aber Fälle von Zuckerausscheidung mit dem Harn gelegentlich vorkommen, ohne dass Diabetes mellitus vorliegt, muss man diesem Punkte eine gewisse Aufmerksamkeit zuwenden. Es ist bekannt, dass, abgesehen von den viel umstrittenen äusserst geringen Zuckermengen im Harn aller Menschen, auch gelegentlich unter normalen Zuständen und bei gewissen Krankheitszuständen sogenannte alimentäre Glycosurien auftreten (vergl. oben S. 132). Worm-Müller (Lit.-Verz. No. 172 — Pflüger's Archiv Bd. 36) glaubt diese physiologische Zuckerausscheidung mit dem Harn von der pathologischen Glycosurie scharf abzweigen zu können. Er sagt, dass gesunde Individuen nach dem Genusse gewisser Quantitäten von Rohr- oder Milchzucker einen Theil derselben in der genossenen Form, d. h. wieder als Rohr- resp. als Milchzucker mit dem Harn ausscheiden, aber nicht als Traubenzucker, wie dies der Diabetiker thut. Worm-Müller fand ferner, dass bei Gesunden nach Genuss von Stärkemehl kein Traubenzucker im Harn auftritt und erachtet desshalb den Genuss stärkemehlhaltiger Nahrung als zuverlässige Probe für die Diagnose des Diabetes mellitus. Dieser Satz ist — abgesehen von den im allgemeinen seltenen Fällen von einfacher schnell vorübergehender Glycosurie, für welche er auch zutrifft — in dieser Form wohl richtig, aber nicht in der, dass Jemand, der bei Genuss einer gewissen Menge stärkemehlhaltiger Nahrung keine Glycosurie bekommt, nicht an Diabetes leidet. Denn wir wissen, dass von den an der sogenannten leichten Form des Diabetes mellitus leidenden Patienten häufig eine kleine, aber von manchen auch eine nicht ganz unbedeutende Menge von stärkemehlhaltiger Nahrung assimilirt wird. Man könnte in solchen Fällen auf die von Worm-Müller als charakteristisch für Diabetiker angegebene Eigenschaft, Rohr- und Milchzucker als Traubenzucker auszuscheiden, zurückgreifen; es müssen aber darüber doch erst weitergehende Untersuchungen angestellt werden. Aber wenn auch diesem Satz eine allgemeine Richtigkeit zukäme, wenn insbesondere auch die Menschen als nicht-diabetisch zu erachten wären, welche beim Genuss von Rohr- oder Milchzucker keinen Traubenzucker ausscheiden, würde der betreffende Nachweis für die Aerzte doch mit manchen Schwierigkeiten verknüpft sein. Betreffs

der differentiellen Diagnose zwischen einfacher, rasch vorübergehender Glycosurie und wirklichem Diabetes wird uns die Berücksichtigung der ätiologischen Verhältnisse in jedem einzelnen Falle über manche Schwierigkeiten hinweghelfen. Wir wissen, dass bei gewissen acuten Infectionskrankheiten (vgl. oben S. 174) passagere Glycosurien auftreten, wir wissen, dass auch im Gefolge der Gicht nicht blos Diabetes mellitus, sondern auch vorübergehende Ausscheidung von Zucker im Harn beobachtet wird. Indessen muss man bei allen Glycosurien, aus welcher Ursache sie auch immer auftreten mögen, so ausser den angeführten bei der im Gefolge von Hirnerkrankungen, Körpererschütterungen, übermässigem Genuss von Zucker u. s. w., sich betreffs der Prognose reservirt verhalten. Niemand kann wissen, ob nicht eine Disposition zum Diabetes vorhanden ist, welche unter dem Einflusse der Gelegenheitsursache wirksam wird. Wir hätten wohl noch ein Zeichen, durch welches wir abgesehen von dem raschen Verschwinden der einfachen Glycosurie, dieselbe von dem Diabetes unterscheiden könnten, das wäre die gesteigerte Eiweisszersetzung, welche diese Krankheit neben der lange Zeit andauernden Glycosurie kennzeichnet. Da aber bei der geringen Steigerung des Eiweisszerfalles, wie sie bei den leichten Fällen des Diabetes mellitus stattfindet, dieselbe durch die gesteigerte Nahrungszufuhr nicht nur compensirt, sondern sogar derart übercompensirt werden kann, dass beim Diabetiker dabei sogar Fleisch- und Fettansatz gesteigert werden, so wird zum mindesten für die ärztliche Praxis dieses differentiell diagnostische Moment in den Fällen, wo es nutzen soll, nämlich gerade bei dem Beginn der leichten Form des Diabetes, kaum Verwerthung finden. Wir werden daher Landrieux und Iscovesco (Lit.-Verz. No. 93) insoweit Recht geben müssen, dass wir aus einer langdauernden Glycosurie auf einen Diabetes mellitus schliessen dürfen, dagegen kann man diesen Autoren darin nicht beipflichten, wenn sie die Glycosurie als einen abortiven Diabetes bezeichnen, denn es gibt doch sicher Glycosurien, bei denen es unmöglich ist, von einem Diabetes zu sprechen, welcher abortiv geworden ist. Ich erinnere z. B. an gewisse sehr rasch vorübergehende, nach Commotionen des Gehirns auftretende Glycosurien. v. Bergmann (Lit.-Verz. No. 11 S. 483) citirt zwei derartige Beobachtungen, von denen eine Robin, die andere ihm selbst gehört, wo die Glycosurie nur einen Tag bestand. v Bergmann erwähnt überdies aus den Zusammenstellungen von Griesinger (Lit.-Verz. No. 63) und G. Fischer (Arch. gén. 1862) unter 17 Fällen von Kopfverletzung 10, wo die Glycosurie nur vorübergehend war. Es bestehen also sicher wesentliche Unterschiede zwischen Diabetes und einfacher Glycosurie, und wenn dieselben sich, wie bemerkt, manchmal nicht sofort leicht demonstriren lassen, sondern sich erst sicher herausstellen, wenn dieselben einen

gewissen Grad erreicht haben, so begegnen wir eben damit einem Ereigniss, welches wir mutandis mutandis bei vielen Erkrankungen sehen. Wir wissen eben, dass die Glycosurie ein Symptom ist, welches bei mancherlei Krankheitszuständen vorkommen kann, aber dann regelmässig rasch verschwindet, ganz so wie die Glycosurien, welche wir experimentell bei Thieren erzeugen; wir wissen andererseits, dass der Diabetes mellitus eine Erkrankung ist, welche immer unter denselben Bedingungen auf Grund einer wohl stets angeborenen, häufig ererbten Disposition, wenngleich unter dem Einfluss verschiedener Gelegenheitsursachen zu Stande kommt. Tritt eine solche Gelegenheitsursache bei einem nicht disponirten Individuum auf, so entwickelt sich eine einfache Glycosurie, welche mit dem Aufhören dieser Ursache oder auch schon früher verschwindet; tritt aber diese Gelegenheitsursache bei einem zum Diabetes disponirten Individuum auf, so wird nicht nur die Glycosurie chronisch, sondern es treten auch von vornherein die übrigen Symptome des Diabetes auf. Auf diese Weise findet die Differenz zwischen einfacher Glycosurie und Diabetes mellitus ihre Erklärung, und an der Hand dieser Vorstellungen vermögen wir uns die klinischen Thatsachen zu deuten, dass unter selbst gleichen Verhältnissen das eine Individuum eine transitorische Glycosurie bekommt, das andere aber diabetisch wird. Die Stärke dieser Disposition bestimmt beim Diabetes mellitus in erster Reihe auch die Prognose. Je stärker die Krankheitsanlage, um so trüber ist unter fast gleichen Verhältnissen die Prognose. Ist der Diabetes auch unter allen Umständen eine ernste Krankheit, so ist vom praktischen Gesichtspunkte aus die bereits oben (S. 131) erwähnte Klassifizirung desselben in eine leichte und eine schwere Form wichtig. Freilich schliessen diese Hauptgruppen eine Unzahl von Abstufungen ein, je nachdem die Assimilation der Kohlenhydrate in geringerem oder höherem Grade geschädigt ist, und der Eiweiszerfall erhebliche oder nur unbedeutende Dimensionen erreicht.

Die Gefahren, welche den Diabetiker bedrohen, sind mannigfacher Art. Der abnorme Stoffwechsel, bei dem eine grosse Reihe von Produkten sich entwickeln, welche die von Haus aus nicht resistenten Gewebe und Organe schädigen, sowie der damit verbundene Verlust an Kohlenhydraten und Eiweisskörpern machen den Diabetiker auch gegen die von Aussen her drohenden Gefahren widerstandsloser. Verfällt er acuten Infektionen, wie z. B. der Pneumonie oder dem Typhus, so übersteht er dieselben kaum; zu scheinbar geringfügigen äusseren Verletzungen gesellen sich leicht unter dem Einflusse von mikroparasitären Krankheitserregern gerade beim Diabetiker brandige Phlegmonen u. s. w. der schlimmsten Art; der tuberkulöse Prozess, dessen Krankheitserreger beim Diabetiker einen besonders guten Nährboden zu finden scheint, rafft ihn häufig hin, und endlich macht auch

sehr oft unerwartet ein offenbar unter verschiedenen Bedingungen entstehender gewöhnlich rasch unter dem Bilde des Coma verlaufender Zustand dem Leben ein Ende. Wenn nun aber nichtsdestoweniger der Diabetes mellitus nicht selten 10, 15, ja 20 Jahre andauern kann, und einzelne der Kranken sogar während eines grossen Theiles der Zeit mehr oder weniger leistungsfähig bleiben, so liegt das nicht allein an der Krankheitsanlage, sondern auch insbesondere daran, dass eine verständige Behandlung nicht nur frühzeitig eingeleitet, sondern auch genügend lange durchgeführt wird. Ist die sogenannte schwere Form des Diabetes von vornherein prognostisch viel ungünstiger, so wird auch die der leichten Form sehr bald getrübt, indem sie in die erstere übergeht, wenn vom Arzte das nicht gethan wird, was gethan werden muss. Neben der die schwere Form des Diabetes mellitus characterisirenden Fortdauer der Glycosurie trotz des Ausschlusses der Kohlenhydrate, halte ich das mit ihr oft vergesellschaftete Auftreten von Aceton, Acetessigsäure, Oxybuttersäure u. s. w., reichliche Albuminurie, Neigung zu gangränösen Prozessen und das Fehlen des Kniephänomens für besonders unsere Wachsamkeit hervorrufende Symptome. Scheint auch, wenn man die von Richardière (Lit.-Verz. No. 142, S. 651) mitgetheilte Statistik ansieht, das Fehlen der Sehnenreflexe die Prognose beim Diabetes nicht unerheblich zu trüben, so kann man aus den angegebenen Symptomen, wenigstens für die nächste Zukunft nicht eine durchaus ungünstige Prognose stellen. Ich habe sogar öfter, als man gewöhnlich anzunehmen scheint, sogar mehrmals bei ein und demselben Patienten ein drohendes Coma diabeticum zurückgehen sehen. Relativ häufiger aber sieht man die anderen oben angeführten Symptome verschwinden oder sich wenigstens bessern, man sieht auch die Sehnenreflexe wiederkehren. Richtig bemerkt in dieser Beziehung Richardière, dass die Sehnenreflexe absolut denselben Schwankungen unterliegen, wie die Krankheit selber, bessert sich dieselbe unter dem Einfluss der Behandlung oder aus irgend einer anderen Ursache, so sieht man die verloren gegangenen Reflexe wiederkehren. Dass man, wie dies allerdings nicht ganz kategorisch Dreyfous (Lit.-Verz. No. 142, S. 1634) behauptet, aus gesteigerten Sehnenreflexen bei gleichzeitiger Glycosurie schliessen darf, dass es sich nicht um einen Diabetes handelt, scheint mir schon a priori nicht recht wahrscheinlich. Jedenfalls darf man auch in solchen Fällen nicht verabsäumen, in therapeutischer Beziehung alles das zu thun, was man bei einer sicher vom Diabetes mellitus abhängigen Glycosurie zu thun hat. Auf diese Weise werden den Kranken die Lücken in unserem diagnostischen Können nicht zum Nachtheile gereichen.

Wenden wir uns jetzt zur Therapie des Diabetes mellitus, so wird der Leser, welcher den von mir vorgetragenen Anschauungen über die Ursache

des Diabetes mellitus gefolgt ist, gewiss über die Indikationen, welche sich daraus für die Behandlung dieser Krankheit ergeben, nicht im Zweifel sein. Wenn der Diabetes mellitus in Folge einer wohl immer angeborenen, nicht selten ererbten Disposition sich entwickelt, welche meines Erachtens in einer mangelhaften Beschaffenheit des Protoplasmas und einer daraus resultirenden unzureichenden Leistungsfähigkeit desselben seine Erklärung findet, so sind damit die Grenzen für unsere therapeutischen Bestrebungen gesteckt. Angeborene Fehler des Protoplasmas lassen sich durch Heilmittel nicht beseitigen, es lassen sich die von den ersteren erzeugten krankhaften Symptome mildern, vielleicht auch in einzelnen Fällen der Eintritt derselben verhüten, wofern frühzeitig bei den disponirten Individuen schon diejenigen Massnahmen getroffen werden, welche wir behufs Heilung der entwickelten Krankheit in Anwendung ziehen. Diese Massnahmen bestehen im wesentlichen darin, dass wir die Ansprüche, welche wir an das Protoplasma, d. h. an die Organe und Gewebe des Organismus stellen, der unzureichenden Leistungsfähigkeit desselben anpassen. Denn es liegt ja auf der Hand, dass ein nicht normal zusammengesetztes Protoplasma widerstandsloser ist, als ein gesundes, und dass es zum mindesten nicht im Stande sein wird, sich wie dieses den in grösseren Breiten schwankenden, wenngleich immer in normalen Grenzen sich bewegenden Reizen, welche auf dasselbe während des Lebens einwirken, zu accommodiren. So erklärt es sich, warum es leider eine nicht unbedeutende Zahl Fälle von Diabetes mellitus gibt, welche unseren therapeutischen Massnahmen gar nicht zugänglich sind, sondern mehr oder weniger schnell, jedenfalls unaufhaltsam und stetig zum Tode führen, nachdem die Krankheit einmal zur Entwickelung gekommen ist. In solchen Fällen ist die Krankheitsanlage, die Disposition zum Diabetes eine so intensive, d. h. das Protoplasma ein so abnorm funktionirendes und mit der Existenzfähigkeit des Organismus so unverträglich, dass unsere Massnahmen als vollkommen wirkungslos erscheinen. Auf Grund der vorstehenden Ueberlegungen werden wir verstehen, warum der in dem jugendlichen Lebensalter auftretende Diabetes mellitus relativ um vieles verhängnissvoller für die Kranken verlauft, als der in den späteren Lebensaltern zur Entwickelung kommende; denn in dem ersteren Falle versagt das Protoplasma bereits seine Dienste, wo seine Leistungsfähigkeit unter den Wechselfällen des menschlichen Lebens erst erprobt werden soll; es erliegt den Schwierigkeiten, welche es zu überwinden hat, oft auf den ersten Anprall. Ferner wird es uns klar, warum der ohne jede erweisliche Gelegenheitsursache sich entwickelnde Diabetes mellitus in der Regel unglücklicher verläuft, als die, bei denen eine solche nachweisbar ist, und vor Allem unglücklicher als die Fälle von Zuckerharnruhr, bei denen Diätexcesse, üppiges Leben,

vermeidliche Gemüthsaufregungen der Entwickelung und dem Fortschreiten des Diabetes mellitus Vorschub leisten. Wenn man aber gerade bei Kindern (cf. Redon — l. c. — in 32 Fällen 10mal) relativ häufig Heilung des Diabetes mellitus eintreten sieht, und Redon dies mit Recht auf eine sehr frühe Behandlung bei ihnen zurückführt, so darf man hier vielleicht daran erinnern, dass gerade in diesem frühen Lebensalter unter dem Einflusse der körperlichen Entwickelung eine Besserung der Verhältnisse des Protoplasmas eher möglich ist, als in den Lebensjahren, wo dieselbe zum Abschlusse gelangt ist und wo es lediglich darauf ankommt, die Organe und Gewebe des Organismus auf ihrem Bestande zu erhalten und ihrer vorzeitigen Abnützung entgegen zu wirken.

Es lassen sich aber die therapeutischen Indikationen, welche den Arzt bei der Behandlung des Diabetes leiten müssen, noch genauer präcisiren. Ich habe in den vorhergehenden Abschnitten auseinandergesetzt, dass das im Protoplasma des Diabetikers enthaltene Oxydationsmaterial insofern ein schlechtes ist, als relativ sehr grosse Mengen desselben nöthig sind, um die zum Fortbestande des Lebens erforderliche Menge von Kohlensäure zu liefern, und dass unter dem Einfluss dieser relativ ungenügenden Kohlensäuremenge das Glycogen und Eiweiss, welche in dem Protoplasma enthalten sind, in höherem Grade verbraucht werden, als unter normalen Verhältnissen. Ich habe nämlich gezeigt, dass die Kohlensäure, ebenso wie andere schwache Säuren die diastatischen Fermente in ihrer Wirkung zu hemmen und dadurch die Umsetzung des Glycogens zu reguliren vermag. Unter normalen Verhältnissen nämlich wird — das müssen wir voraussetzen — unter dem Einflusse diastatischer Fermente gerade nur so viel von dem im Organismus vorhandenen Glycogen in Dextrin- und Zuckerarten umgesetzt, als vollständig zu Kohlensäure und Wasser oxydirt wird. Anders gestalten sich die Verhältnisse bei dem Diabetiker. Hier genügt die in dem Protoplasma sich bildende Kohlensäure nicht, um die diastatischen Fermente, welche überdies meines Erachtens aus dem oben (S. 160) entwickelten Grunde beim Diabetiker ceteris paribus eine grössere Wirkung entfalten können als beim Gesunden, zu reguliren. Daher kommt es, dass das disponible in dem Protoplasma befindliche Glycogen — bei den leichteren Graden des Diabetes mellitus nur das aus den genossenen Kohlenhydraten sich bildende, bei den schweren Graden auch das aus den Eiweisskörpern entstehende Glycogen — nicht vor abnormer Umsetzung geschützt wird, d. h. es wird von dem in dem Protoplasma aufgespeicherten oder sich neubildenden Glycogen in einer Zeiteinheit mehr umgesetzt, als während derselben vollständig zu Kohlensäure und Wasser oxydirt werden kann. Diese Umsetzungsprodukte des Glycogens, welche sich von dem Glycogen dadurch unterscheiden, dass sie einfacher constituirt und leichter

diffusibel sind — Dextrin- und vor allem Zuckerarten — werden in Folge der letzterwähnten Eigenschaft aus den Parenchymen leicht und schnell in die Säftemasse übergehen, daselbst Hyperglykämie bedingen, wodurch das eine Cardinalsymptom des Diabetes mellitus, die permanente, eventuell bei Regulirung der Diät wohl verschwindende, beim Unterbleiben derselben sofort wiederkehrende Glycosurie sich erklärt. Ergibt sich somit, warum bei dem Diabetes mellitus durch die relativ zu geringe Kohlensäurebildung in dem Protoplasma der Organe und Gewebe das Glycogen in seinem Bestande geschädigt und der abnorm reichlichen Zuckerbildung Vorschub geleistet wird, so dürfen wir ein Gleiches für gewisse Eiweissarten, die sogenannten Globulinsubstanzen, nach den oben (S. 159) gegebenen Auseinandersetzungen ebenfalls für wahrscheinlich halten, indem bei der relativ unzureichenden Kohlensäureentwickelung in dem Protoplasma der Organe und Gewebe des Diabetikers dieselben eine grössere Labilität bekommen. Ist nun auf diese Weise die Entstehung der beiden Cardinalsymptome des Diabetes mellitus, der Glycosurie und des vermehrten Eiweisszerfalles unserem Verständniss näher gerückt, so wissen wir damit auch, dass wir mit den uns zu Gebote stehenden Mitteln die Grundursache des Uebels, welche wir in einem fehlerhaften Protoplasma und einer daraus resultirenden relativ unzureichenden Kohlensäureentwickelung gefunden zu haben glauben, nicht beseitigen können. Trotzdem brauchen wir aber glücklicherweise bei dem Diabetes mellitus die Hände nicht in den Schooss zu legen; denn wofern die Krankheitsanlage keine zu gewaltige und wofern die Krankheit selbst nicht zu weit vorgeschritten ist, bietet eine verständig geleitete Therapie bei dem Diabetes mellitus relativ sehr erfreuliche Resultate. Das Heil der Kranken liegt aber weder in irgend einem spezifischen Heilmittel noch überhaupt in der Apotheke; sondern, wenn wir unseren Diabetikern ausserordentlich viel zu nützen vermögen, so verdanken wir dies einem sorgsam geleiteten Regimen im allgemeinen und in erster Reihe einer verständig eingerichteten Diät. Die Erfahrung ist hier, wie fast überall in der Therapie, der Theorie vorausgeeilt. Während aber betreffs einer Reihe die Ernährung der Diabetiker betreffender Fragen die Ansichten der Aerzte vollkommen oder doch fast vollkommen übereinstimmen, gehen dieselben in anderen und doch recht wesentlichen Beziehungen weit auseinander.

Cl. Bernard (Lit.-Verz. No. 15, S. 425) hat im allgemeinen den dermaligen Stand der Wissenschaft für unzureichend erklärt, um den Einfluss der Ernährung auf den Diabetes mellitus zu ermessen. Ich hoffe indessen, dass es nunmehr an der Hand der von mir in dieser Abhandlung vorgetragenen Anschauungen nicht schwer halten wird, die Nährweise für den Diabetiker auszusuchen, welche für ihn die am besten zu-

sagende ist und die Streitpunkte zu entscheiden, welche betreffs der beim Diabetes zu wählenden Ernährungsmethode zwischen den Beobachtern bestehen. Wenn man, wie ich es gethan, die verschiedenen in dieser Beziehung existirenden Vorschläge angewendet und geprüft hat, so kommt man zu der Ueberzeugung, dass verschiedene Methoden gut, eine einzige allein aber nur die beste ist. Die diätetischen Massnahmen, welche ich bei dem Diabetes mellitus empfehle, basiren also nicht etwa auf aprioristischen Annahmen und sind nicht das Resultat theoretischer Erwägungen, sondern zahlreicher praktischer Erfahrungen in der Hospital- und consultativen Praxis. Es kann diesen Vorschlägen gewiss nicht zum Vorwurf gereichen, wenn sie mit unseren Anschauungen über das Wesen des Diabetes übereinstimmen. Meine Vorschläge über die beste bei der Ernährung der Diabetiker zu wählende Methode sind nicht neu, sondern sind seit langer Zeit von Einzelnen, in neuester Zeit von Vielen geübt worden. Indem ich aber diese Methode auf eine festere Basis stelle, wird es, wie ich hoffe, immer mehr gelingen, dieselbe zum Gemeingut der Aerzte zu machen und ihr die ausgedehnteste Anwendung in der Praxis zu sichern.

Bei der Ernährung der Diabetiker treten Albuminate und Fette in den Vordergrund, Kohlenhydrate treten ganz oder fast ganz zurück. Bereits J. Rollo (Ueber die honigartige Harnruhr. Deutsch v. Ingler, I. Theil, Stendal 1801. S. 193) empfahl diesen Kranken thierische Speisen und thierische Fette, bei gänzlicher Enthaltung von jeder Art vegetabilischer Dinge, er wünschte fast exclusiv Speck und überdies ranziges Fett. Diese Vorschrift ist nicht so ganz in unserem Sinne. Indem Rollo angibt, dass diese Massnahmen durch den Gebrauch alkalischer kalkiger Substanzen oder gebrannter Austernschalen noch wirksamer gemacht werden, gibt er damit freilich ein Mittel an, wodurch man bis zu einem gewissen Grade den durch den Genuss ranzigen Fettes entstehenden Uebelständen entgegenwirken kann. Der um die Lehre und Behandlung des Diabetes mellitus hochverdiente W. Prout (Lit.-Verz. No. 134 S. 143) sagt: „Es ist bemerkenswerth, dass fette Substanzen oft den Diabetischen so gut bekommen. Der häufige Genuss der Fette verursacht gewöhnlich vermehrte Speichelabsonderung und vermindert dadurch den quälenden Durst. Werden sie vertragen, so erzeugen sie im Magen ein Gefühl von Befriedigung, was andere Nahrungsstoffe nicht thun. Vielleicht ist die Butter die angenehmste Form, in der sie genossen werden können, und diese kann in den geeigneten Umständen in reichlichem Masse erlaubt werden. Bekommen fette Stoffe, wie es zuweilen der Fall ist, dem Kranken nicht, so müssen sie sorgfältig vermieden werden.“ Ferner hat A. Bouchardat (Lit.-Verz. No. 22 S. 173 u. 212 und No. 23 S. 201)

die Wichtigkeit der Fette in der Diät der Diabetiker anerkannt, nur warnt er von dem Uebermass; er begnügt sich mit der Darreichung von 150 bis 200 g Fett in 24 Stunden und sorgt dafür, dass dasselbe in Verbindung mit den Appetit anregenden Speisen genossen werde. Wir sehen also daraus, dass Bouchardat eine das Uebliche weit überragende Fettmenge den Diabetikern gestattet. Ich erinnere aber daran, dass Voit es für besser hält, dem Arbeiter neben 118 g Eiweiss statt 500 g Stärkemehl und 56 g Fett nur 350 g Kohlenhydrate mit 200 g Fett zu reichen. In England hat Bence Jones (Lit.-Verz. No. 74 S. 103) den Genuss des Fettes beim Diabetes mellitus auf Grund folgender Erwägungen empfohlen. Es sollen Substanzen gegeben werden, welche keinen Zucker bilden können und speziell Fette, welche bei der Athmung verwerthet werden können. In Deutschland hat M. Traube (Lit.-Verz. No. 157) zuerst vor Allen dazu beigetragen, die Wichtigkeit der Fette für die Ernährung der Diabetiker zu betonen. Er hebt hervor, dass für dieselben die ausschliessliche Ernährung mit den sogenannten Proteinverbindungen des Thier- und Pflanzenreiches nicht genügend sei, da auch die an Diabetes Leidenden des Genusses stickstofffreier Substanzen sich nicht entschlagen können, und dass bei diesen Kranken statt des Amylum und verschiedener Zuckerarten Fette zu verwenden seien, weil dieselben nicht wie die erstgenannten stickstofffreien Nahrungsstoffe beim Diabetes mellitus aus dem Organismus entfernt, sondern zu dem bei weitem grössten Theile nicht nur verdaut, sondern auch im Organismus weiter verwendet werden. M. Traube wies nämlich nach, dass die Fäces eines Diabetikers, welcher täglich von Speck $1/2$ und von Butter und Wurst je $1/4$ Pfund zu sich nahm, kaum ein Loth Fett enthielten, so dass als höchst wahrscheinlich anzunehmen ist, dass die Verdauung des Fettes beim Diabetes keine von der Norm abweichende ist. Block (Lit.-Verz. No. 18) hat die von M. Traube gemachten Beobachtungen lediglich bestätigt. Fauconneau-Dufresne hat betreffs der Fette noch hervorgehoben, dass sie nicht wie die anderen Bestandtheile der Nahrungsmittel grösstentheils bei der Verdauung in das Blut der Pfortader übergehen und durch dieses der Leber zugeführt werden, sondern dass sie von den Chylusgefässen aufgenommen, durch diese in das Blut gelangen, ohne vorher die Leber zu passiren. Obgleich somit auf die Bedeutung des Fettes für die Ernährung der Diabetiker eigentlich in mehr als ausreichender Weise hingewiesen war, so gebührt doch A. Cantani (Lit.-Verz. No. 30) das Verdienst, für die Verallgemeinerung der für die ärztliche Praxis beim Diabetes mellitus so wichtigen Thatsache nicht nur in seinem eigenen Vaterlande, sondern auch bei uns sehr viel beigetragen zu haben. Cantani verlangt, dass der Diabetiker, gleich-

giltig, ob er fett oder mager sei, Fleisch und Fett und nur diese in seinem Speisezettel aufnimmt; er lässt mit dem Fleische zusammen Olivenöl und alle Arten animalischer Fette geniessen. Er empfiehlt dieselben in der grösstmöglichsten Menge, indessen mit Ausnahme der Butter, weil sie immer Spuren von Milchzucker enthalte. Dies Verbot der Butter ist aber weder nützlich, noch gerecht, denn die Butter ist dasjenige Fett, welches die allermeisten Menschen gern geniessen, und durch welches sie sich auch in der Regel mit dem Genuss einer fettreichen Diät und anderer Fette befreunden. Das Verbot der Butter ist aber vor allem durchaus unberechtigt. In guter ungesalzener Tischbutter sind nämlich etwa 0,5% Milchzucker enthalten, in dem Fleische aber kommen ja regelmässig Kohlenhydrate in einer im Durchschnitte ebenso grossen, bisweilen reichlicheren Menge vor. Bekanntlich sind ausser dem Inosit auch Glycogen und seine nächsten Umwandelungsprodukte, nämlich Dextrin, Maltose, Traubenzucker in dem Fleische nachgewiesen. Wissen wir doch (vergl. oben S. 133), dass der Muskel selbständig, unabhängig von der Leber Glycogen zu bilden vermag. Besonders bei mageren Diabetikern und solchen, deren Verdauung daniederliegt, lässt Cantani die Fette, um sie verdaulicher zu machen, in pankreatisirtem Zustande gebrauchen, d. h. er lässt eine gewisse Menge von Schweinefett zusammen mit frischem, fein zerkleinertem Pankreas vom Kalb, Lamm, der Ziege oder dem Ochsen drei Stunden oder länger digeriren und nachher das Ganze leicht am Feuer rösten. Cantani berichtet, dass sich mehrere seiner Kranken durch dieses Nahrungsmittel sehr erholt hätten. Besonders in solchen Fällen, wo das dargereichte Fett nicht resorbirt wird, wo sich grössere Fettmengen im Stuhle finden, wie das bei gleichzeitigen schweren Affektionen des Pankreas beobachtet wurde (cf. A. Bouchardat, Lit.-Verz. No. 23, S. 201 und S. XCVIII, Note XVIII), wird man von dem Vorschlage Cantani's, die Fette in pancreatisirtem Zustande geniessen zu lassen, Gebrauch machen müssen.

Trotz aller dieser eindringlichen Empfehlungen des Fettes hat dasselbe in der Kostordnung der Diabetiker noch lange nicht die gebührende Würdigung erfahren. Bis zur neuesten Zeit hat man dasselbe von vielen Seiten, wo nicht geradezu verpönt, so doch ignorirt, oder zum mindesten auf seine grosse Bedeutung nicht hingewiesen (vergl. z. B. v. Frerichs, Lit.-Verz. No. 55, S. 261). Ich habe das Fett hier in erster Reihe erwähnt, nicht weil ich meine, dass dasselbe das adäquate und vorwiegendeste Nahrungsmittel für den Diabetiker sei, sondern deshalb, weil es in der naturgemässesten und erfahrungsgemäss auch in der wirksamsten Weise der diabetischen Anlage entgegenarbeitet. Denn indem durch den Fettgenuss ein Oxydationsmaterial in den Or-

ganismus eingeführt wird, welches, ohne ein zuckerbildendes Zwischenprodukt zu liefern, zu Kohlensäure und Wasser verbrennt, liefert es zugleich nach den von mir vorgetragenen Anschauungen den wirksamsten Schutz für den Glycogen- und Eiweissbestand des Diabetikers. Als natürliche Consequenzen dieser Wirkung mindert es den Hunger und den Durst der Diabetiker und wirkt der Autophagie entgegen. Diese Thatsachen, welche Jeder, der es will, täglich bei seinen Diabetikern beobachten kann, erklärt an der Hand meiner Auseinandersetzungen die Theorie in zufriedenstellender Weise. Wer den Diabetes-Kranken nicht Fette verordnet, begeht meines Erachtens geradezu einen Fehler. Ich halte die von A. Bouchardat angegebene Menge von 150—200 g Fett in 24 Stunden für durchaus angemessen. Fett ist dasjenige Nahrungsmittel, welches, wenn auch nicht in beliebiger, so doch in reichlicherer Menge als unter normalen Verhältnissen von den Diabetikern genossen werden darf, vorausgesetzt, dass die Kranken unter dem Fettgenuss nicht fettreich und blutarm werden. Bekanntlich dürfen die Diabetiker, wie bereits von Rollo hervorgehoben und von Cantani, Boucheron (Lit.-Verz. No. 24) u. A. bestätigt wurde, von Fleisch nicht so viel zu sich nehmen, als man auf Grund vieler Diätvorschriften, welche für diese Kranken gegeben worden sind, und in denen das Fleisch ohne weitere Einschränkung zu den „erlaubten" Nahrungsmitteln gerechnet wird, denken möchte. Der Rath, welchen man den Diabetikern oft geben hört: „er möge nur recht viel Fleisch essen, Fleisch mache kräftig, hebe die Zuckerausscheidung auf u. s. w." ist in dieser Form nicht nur unrichtig, sondern geradezu für die Kranken verhängnissvoll. Eine Diät, welche unter Ausschliessung oder grösstmöglicher Einschränkung der Fette und hochgradiger Beschränkung der Kohlenhydrate den Diabetiker auf eine fast ausschliessliche Fleischkost setzt, führt den Kranken vorzeitig dem Grabe zu. Wenn nun Naunyn (Lit.-Verz. No. 159, S. 183) für die strenge Fleischdiät beim Diabetes eintritt, so geht doch daraus, dass er gleichzeitig angibt, er habe sich genau nach den Cantani'schen Diätvorschriften gerichtet, unzweifelhaft hervor, dass er neben dem Fleischdurchaus den Fettgenuss nicht vernachlässigt habe. Ist eine fast ausschliessliche Fleischdiät überhaupt zu widerrathen, um wie viel mehr nicht bei dem Diabetes mellitus. Die Nachtheile einer solchen Diät (sogen. Bantingdiät) sind allbekannt. v. Voit sagt (Lit.-Verz. No. 160, S. 316), dass bei einer solchen Diät die grösste Eiweisszufuhr nicht ausreicht, um den Körper auf seinem Eiweissbestande zu halten. Nun hat ja freilich v. Voit dieses Urtheil später modifizirt (Lit.-Verz. No. 161, S. 21), indem er sagt, dass die Bantingkur keine Inanitionskur sei, wofern man, nachdem der Kranke fettarm geworden sei, mit derselben vorsichtig ist und der Nahrung mehr stickstofffreie und zwar mehr Kohlen-

hydrate zusetzt. v. Voit hat daher diese von ihm modifizirte Bantingkur bei der Behandlung der Fettleibigkeit empfehlen zu dürfen gemeint. Ich habe meine Bedenken gegen eine solche Diät bei der Behandlung der Fettleibigkeit a. a. O. (Lit.-Verz. No. 45, S. 36) geltend gemacht; ich komme hier darauf zurück, weil ich diese modifizirte Bantingkur geradezu für geeignet halte, bei Fettleibigen, welche zum Diabetes mellitus disponirt sind, der Entwickelung desselben Vorschub zu leisten. Dass bei bestehendem Diabetes mellitus eine solche reichlichere Zufuhr von Kohlenhydraten nicht räthlich ist, darauf komme ich später zurück. Ist also die fast ausschliessliche Eiweissnahrung wegen der dabei eintretenden zu reichlichen Eiweisszersetzung, wozu der Diabeteskranke aus dem von mir mehrfach hervorgehobenem Grunde (vergl. S. 159) besonders disponirt, zu verwerfen, so hat dieselbe gerade bei dieser Krankheit auch noch andere Gefahren. Cantani hat es besonders hervorgehoben, dass bei den Zuckerkranken die Zuckerausscheidung durch den Harn sich um so mehr steigert, je mehr Nahrung sie zu sich nehmen, auch wenn dieselbe lediglich aus Fleisch besteht. Die Beobachtung von Cantani ist an der Hand der von mir vorgetragenen Anschauungen durchaus verständlich. Dagegen wird natürlich so viel an Eiweiss den Diabetikern verabreicht werden müssen, als nothwendig ist, um sie nicht nur auf ihrem Bestande zu erhalten und der Inanition entgegen zu arbeiten, sondern um die erlittenen Verluste auszugleichen. Der reichliche Fettgenuss ermöglicht es mit geringeren Eiweissmengen nicht nur dasselbe, sondern sogar unendlich viel mehr zu erreichen, als mit reichlichen Eiweissmengen allein. Die Fette sind für den Diabetiker die Haupt- und wie einige wollen, wenigstens für eine gewisse Zeit die alleinigen Repräsentanten der stickstofffreien Nahrungsmittel. Der einflussreichste Vertreter dieser Behandlungsmethode ist Cantani. Er gestattet für eine gewisse Zeit lediglich den Genuss von Fleisch und Fett. Wie bereits hervorgehoben wurde, verbietet er sogar wegen ihres Gehalts an Milchzucker den Diabetikern die Butter. Da aber Cantani zugibt, dass dieses Regimen, welches in dem absoluten Ausschluss der Kohlenhydrate besteht, nur zeitweise ertragen wird, so kehrt er nach einer gewissen Zeit in geregelter Weise allmälig zu einer gemischten Diät zurück, und zwar soll diese Rückkehr erst dann stattfinden, nachdem der Zucker mindestens seit 2 Monaten verschwunden ist. Die ausschliessliche Fleisch- und Fettdiät dauert in den leichtesten Fällen zwei, sonst in der Regel drei, in den schwereren 6, bisweilen 9 Monat; alsdann werden zuerst grüne Gemüse erlaubt, wie Spinat, Cichorcum, Kopfsalat, Blattpflanzen und nach diesen erst Gemüse, welche längere Stengel haben. Einen Monat später kommt gegohrener Käse in die Reihe der erlaubten Nahrungsmittel, sowie alter herber Rothwein, nach weiteren 14 Tagen Nüsse und Mandeln.

Nach einem oder zwei weiteren Monaten werden saure und wenig zuckerhaltige Früchte, wie Vogel-, Stachel- und Erdbeeren, Pfirsichen, saure Orangen u. s. w., endlich Birnen, Pflaumen, grüne Bohnen und Erbsen, Tomaten, Melonen, Kürbis und Gurken erlaubt. Mindestens 14 Tage oder einen Monat später dürfen die Patienten ad libitum Milch und frische Milchspeisen nehmen. Nur wenn der Urin zuckerfrei ist, gibt Cantani etwas Amylaceen, womit man langsam steigt, die aber für die Lebenszeit beschränkt bleiben müssen. Für Diabetesreconvalescenten, welche sich absolut des Brotes nicht entschlagen können, empfiehlt Cantani das Pavy'sche Mandelbrot, ein nach seiner Ansicht nicht gutes, aber zulassbares Surrogat für unheilbare und ungelehrige Patienten. Eier gestattet Cantani nur in leichten, weniger hartnäckigen Fällen.

Diesen Vorschlägen von Cantani haften folgende grosse Uebelstände an. Erstens ist eine reine Fleisch- und Fettdiät in der von Cantani geforderten Weise, sogar mit Ausschluss der Butter selbst für zwei, geschweige denn für 6—9 Monate kaum zu ertragen, und zweitens liegen in der Rückkehr zu den seither absolut verpönten Nahrungsmitteln nicht nur grosse Schwierigkeiten, sondern auch gewisse Gefahren, den mühsam mit grossen Opfern errungenen Erfolg zu zerstören.

Es ist mir daher praktisch erschienen, den Patienten durch die Einschaltung einer gewissen Menge von Kohlehydraten in ihre Kostration eine Ernährungsweise anzubieten, bei welcher sie Jahre lang und ihre ganze Lebenszeit hindurch beharren können. Die Erfahrungen mit der von dem verstorbenen Hamburger Arzte v. Düring (Lit.-Verz. No. 39) empfohlenen Heilmethode des Diabetes, der er bedeutende Erfolge nachrühmt, welche, obwohl sie paradox erscheinen, auch von Cantani nicht angezweifelt werden, haben jedenfalls bewiesen, dass trotz des Genusses von relativ vielen Kohlehydraten der Zucker aus dem Harn verschwinden und die diabetischen Symptome rückgängig werden können. Während Cantani's Behandlungsmethode im wesentlichen mit den aufgezählten diätetischen Vorschriften erschöpft ist, denen er nur als Adjuvans in schweren und hartnäckigen Fällen die Milchsäure hinzufügt, gehören zu dem v. Düring'schen Regimen eine Reihe von Vorschriften betreffs des übrigen Modus vivendi, welche mit der Ernährungsweise aufs engste verknüpft und für deren Erfolg unerlässlich sind. Ich werde auf diesen Punkt später zurückkommen. Auch Cantani bezeichnet als die guten Seiten des v. Düring'schen Regimens die geringe Menge der Nährstoffe und seine hygienischen Massnahmen.

Sind nun in dem Vorstehenden bereits im allgemeinen die Grundsätze enthalten, welche ich bei der Kostordnung der Diabetiker einhalte, so erscheint es doch angemessen, für die ärztliche Praxis einige weitere

Anhaltspunkte zu geben. Das Postulat, welches ich bei der gesammten Diabetestherapie für die wichtigste Bedingung zum Gelingen derselben erachte: ist die von Rollo, Prout (Lit.-Verz. No. 134, S. 142), Cantani und v. Düring geforderte Einschränkung der Nahrungszufuhr auf das absolut Nothwendige, d. h. der Diabetiker muss so viel geniessen, als erforderlich ist, um die Inanition zu verhüten, und er darf so viel geniessen, als er zu assimiliren vermag, was sich bei steigendem Körpergewicht durch zunehmende körperliche und geistige Leistungsfähigkeit und den Rücktritt der bekannten diabetischen Symptome kundgibt. — Dass der Diabeteskranke langsam essen, gut kauen muss u. s. w. sind Forderungen, welche der Diabetiker noch mehr als der Gesunde zu erfüllen hat. Der Genuss einer entsprechenden Fettmenge, die bis auf 150 ja 200 g pro die steigen kann, ist aus dem oben bereits angegebenen Grunde, das beste Mittel, um der causalen Indikation zu genügen. Es gibt überdies kein besseres Mittel, um den Hunger und Durst herabzusetzen. Ich lasse den Diabetiker Fett in jeder demselben convenirenden und bekömmlichen Form geniessen. Man braucht selbstredend nicht gleich mit dem Maximum anzufangen. Das Fett bekommt den Diabetikern in der Regel ausserordentlich gut. Sie leisten häufig fast Erstaunliches in der Vertilgung von Fett. Ich erinnere mich nur eines Kranken, der überhaupt äusserst hartnäckig und widerspruchsvoll war, welcher den Fettgenuss perhorrescirte. Butter und andere thierische Fette verschiedener Art, fetter Schinken, Knochenmark, Speck, Nierenfett vom Kalb u. s. w. finden ihre Liebhaber und bringen auch eine gewisse Abwechselung in den Fettgenuss. Als eine häufig sehr angenehme Form des Fettgenusses sehe ich fett zubereitete Gemüse an. Es gehören hierher die Triebe, Stengel, Blätter der verschiedenen Pflanzen, welche als Kohlarten (Spinat und Rübenstengel) bekannt sind, sowie ferner die Salatkräuter. Sie enthalten sehr viel Wasser und im Verhältniss zu den stickstofffreien Stoffen mehr stickstoffhaltige, als die Knollen und Wurzeln. Da sie selbst sehr fettarm sind, können bei der Zubereitung derselben grössere Mengen Fett verwandt werden, bei den Salaten, Pflanzenöle (Provenceröl oder Mohnöl) bei den Gemüsen Butter oder andere thierische Fette. Mehl muss bei der Zubereitung der Gemüse vermieden werden und kann durch Eigelb und Rahm, was schon A. Bouchardat (Lit.-Verz. No. 22, S. 212) räth, ersetzt werden. Es kann auf diese Weise jedenfalls von dem für den Diabetiker so werthvollen Fett weit mehr eingeführt werden. Der Nutzen desselben wiegt den Nachtheil der geringen Menge von Kohlenhydraten bei weitem auf. Dieselbe ist in diesen Vegetabilien eine sehr geringfügige, wie ja ihr Nährwerth auch deshalb kein sehr erheblicher ist, indem dieselben nur unvollkommen ausgenützt werden.

Natürlich müssen alle genossenen Fette bester Qualität sein. Dann hat man sie auch bei dyspeptischen Zuständen, welche bei Diabetikern häufiger vorkommen, als man vielfach annimmt, nicht zu fürchten. Ich darf in dieser Beziehung auf das, was ich in meiner Arbeit über die Behandlung der Fettleibigkeit (Lit.-Verz. No. 45, S. 120) gesagt habe, verweisen, dass man bei dyspeptischen Zuständen mit dem Genusse der Gemüse vorsichtig sein muss. Dass man überhaupt den individuellen Verhältnissen sorgsamst Rechnung zu tragen hat, braucht hier nicht näher ausgeführt zu werden. Das Fett wirkt gewöhnlich zugleich auf die in der Regel bei Diabetikern vorhandene hartnäckige Stuhlverstopfung günstig. Geniesst der Kranke eine so grosse Fettration, und sorgt man für eine entsprechende Muskelthätigkeit desselben (s. u.), so kann man ihm eine kleine Menge Brot ohne Nachtheil gestatten. Ich bin über 100 g Brod pro Tag nie herausgegangen, und wenn ich mit dieser Menge beginne, so bin ich bestrebt, dieselbe herunterzudrücken, und ich kann sagen, dass es gewöhnlich ziemlich leicht gelingt, die Kranken auf einer Tagesmenge von 60—80 g Brod zu halten. Ich rathe ihnen gewöhnlich, dabei Weissbrod zu wählen. Dasselbe wird in möglichst dünne Scheiben zerlegt, geröstet und mit reichlicher Butter genossen. Von den Brodsurrogaten bin ich absolut zurückgekommen, mag es sich nun um Mandel-, Kleien- oder Kleberbrod, Brod aus Isländisch Moos oder aus Inulin handeln, und zwar, weil sie entweder schlecht vertragen werden oder das Versprochene — d. h. amylumfrei zu sein — nicht halten oder durch ihren fast unerschwinglichen Preis ihre Anwendung fast unmöglich machen. Ich will hier übrigens bemerken, dass Fürbringer (Lit.-Verz. No. 57, S. 503) ein „rein medizinisches Kleberbrod ohne jede Spur eines Mehlgehaltes" aus der Fabrik von Bassermann, Herrschel und Dieffenbacher (Mannheim) und ein englisches, anscheinend gleichwerthiges Präparat erwähnt. Die Eiweisszufuhr geschieht meist in der Form von Fleisch oder Fisch. Ich bevorzuge die fetten Fleischsorten so weit sie dem Kranken angenehm oder bekömmlich sind. Die Menge des Eiweisses wird nach den bereits angegebenen Indikationen den individuellen Verhältnissen des Patienten entsprechend festgestellt. Wo es vertragen wird, kann Eigelb gelegentlich in die Kostordnung eingeführt werden. Es mag hier die eigentlich selbstverständliche Bemerkung Platz finden, dass, wie überhaupt, insbesondere auch kein Diabetiker behandelt werden sollte, wenn nicht der Arzt genau über die prozentische Zusammensetzung, die Kostration und die Verdaulichkeit der Nahrungsmittel, die er empfiehlt, sowie auch über den Nährgeldwerth derselben unterrichtet ist. Die graphische Darstellung dieser Verhältnisse von J. König (Lit.-Verz. No. 79) gibt dem praktischen Arzte in compendiöser Weise darüber die nothwendigste Auskunft.

Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse kann auch dem ärmeren Diabetiker sein hartes Loos für relativ wenig Geld zum mindesten sehr gemildert werden. Ich führe noch einen Küchenzettel an, derselbe soll nicht als Paradigma für alle Fälle von Diabetes mellitus dienen, sondern nur die Ernährungsweise nach den besprochenen Prinzipien veranschaulichen:

A. 1. Frühstück: 1 Tasse Kaffee oder schwarzen Thee (100—150 g) ohne Milch und ohne Zucker. Von dem als Surrogat für den Zucker empfohlenen Saccharin habe ich nur selten Gebrauch gemacht. Den Diabetikern den Zucker abzugewöhnen, macht in der Regel die relativ geringsten Schwierigkeiten, von einigen Diabetikern wurde Saccharin indess als ein werthvolles Surrogat, dessen sie sich nicht entschlagen wollten, besonders auch bei der Zubereitung der Gemüse gerühmt. Dazu 30—50 g geröstetes Weiss- (ev. auch Graubrod) mit sehr reichlicher ca. 20—30 g Butter. Dazu ev. ein Eigelb oder etwas fetter Schinken oder Mettwurst.

B. 2. Frühstück: Dasselbe ist am besten den Kranken abzugewöhnen, wofern dieselben noch bei guter Ernährung sind; ev. ist ein Theil des ersten Frühstücks später zu geniessen, sonst eine Tasse Bouillon und ein Eigelb.

C. Mittagessen: Bouillon mit Eigelb oder Knochenmark oder mit beiden. Der markhaltige Knochen wird nur etwa $^1/_2$ Stunde lang gekocht, so dass das Mark in fester Form servirt werden kann; der Fleischbrühe kann ev. auch etwas Pepton hinzugesetzt werden. Fleisch, gebraten, gekocht, gedünstet vom Rind, Schwein, Hammel, Kalb, Geflügel, Wild, Bevorzugung fetten Fleisches; die Saucen sollen statt des Mehles mit Eigelb oder Rahm zubereitet werden. Fische mit Butter bilden eine gute Abwechselung. Ich gestatte zum Mittagessen ca. 180 g des in der angegebenen Weise zubereiteten, natürlich knochenfreien Fleisches, dazu eins der angegebenen Gemüse, fett zubereitet; die dabei zu verwendende Fettmenge wird dem individuellen Verhältnisse angepasst. Es gibt Diabetiker, welche kein fettes Fleisch, wohl aber mit reichlichem Fett zubereitetes Gemüse mögen. Diese Dinge müssen in jedem einzelnen Falle ausprobirt und geregelt werden. Die Speisen werden so weit gesalzen und gewürzt, als zum Wohlgeschmack nothwendig ist. Wo es ohne Nachtheil geschehen kann, lasse ich die Kranken, insbesondere auch solche, welche sich mit einem sehr geringen Brodquantum zufrieden geben, beim Mittagessen statt des Gemüses etwas Purée von Hülsenfrüchten geniessen, welche nicht nur als Eiweissträger einen grossen Werth haben, sondern welche auch eine fette Zubereitung vertragen und in dieser gern von den Kranken genommen werden. Salate in der angegebenen Weise zubereitet (Oel, Essig, ev. mit saurem Rahm) können die Gemüse ersetzen oder daneben genossen werden.

Nach Tisch oder im Verlauf des Nachmittags eine Tasse Kaffee oder schwarzer Thee.

D. Abendessen: Eine Tasse Thee oder Bouillon, etwas Braten, Schinken oder Käse oder ein Ei oder Fisch oder Caviar, 30—50 g Brot mit 20 bis 30 g Butter. Abends ist die Brodration in der Regel leicht zu beschränken.

Gegen den Genuss von kleinen Mengen Kernobst (Aepfel, Birnen u. s. w.), sowie der verschiedenen Beerenarten ist im Allgemeinen, besonders bei den leichten Fällen des Diabetes, von denen sogar ein grosser Theil der dabei genossenen relativ geringen Menge von Traubenzucker assimilirt wird, nichts zu erinnern. Die Laevulose, welche bei dem Kernobst vorherrschend zu sein scheint, wird ganz assimilirt, und von dem in den Früchten enthaltenen Rohrzucker wird nach E. Külz (Lit.-Verz. No. 84, S. 156) auch ein Theil umgesetzt. E. Külz sagt, im ungünstigsten Falle erwächst dem Diabetiker nur ein halb so grosser Schaden, wenn er ein bestimmtes Quantum Rohrzucker zu sich nimmt, als wenn er dieselbe Menge Amylum resp. Traubenzucker geniesst. E. Külz weist darauf hin, dass die Gemüse, welche den Zucker als Rohrzucker enthalten, wie z. B. die Möhren, dem Diabetiker nicht so ängstlich wie bisher zu verbieten sind. Da von den allermeisten Diabetikern — von allen, welche ich gesehen habe — nichts so schwer empfunden wird, wie die völlige Verzichtleistung auf Brod, so entziehe ich denselben lieber das Obst und rohrzuckerhaltigen Gemüse, wie Möhren, da der Bedarf an Gemüsen in anderer Weise (s. o. S. 201) leicht zu decken ist, und sie sich mit der Entbehrung von Obst besser abfinden. Hier muss mit den individuellen Bedürfnissen jedes Einzelnen gerechnet werden. Wird man denselben in dieser Weise gerecht, so erreicht man, dass die Kranken die für sie erforderliche Diät Jahre lang ohne Murren und ohne Excesse zu begehen anhalten.

Was den Genuss der Alkoholika anlangt, so ist das Bier unter allen Umständen zu verbieten. Bouchardat (Lit.-Verz. No. 22, S. 173) gestattet seinen männlichen erwachsenen Diabetikern im Mittel 1—1,5 Liter älteren rothen Bordeaux- oder Burgunderwein in 24 Stunden. Er meint, dass die in dieser Quantität Wein enthaltene Alkoholmenge genüge, um bei fettreicher Nahrung die stärkemehlhaltigen Nahrungsmittel zu ersetzen. Bei der Schwierigkeit, zu billigen Preisen bei uns überhaupt reinen Beerwein zu bekommen, insbesondere aber bei den Nachtheilen, welche erweislich der Alkoholgenuss für das Protoplasma und insbesondere für das widerstandslose der Diabetiker haben muss, nehme ich von der Empfehlung einer grösseren Menge von Wein Abstand, und rathe auch den Patienten, wofern nicht der Wein als Reizmittel gefordert wird oder

man Anstand nimmt, älteren an Diabetes leidenden Kranken, die an Weingeist gewöhnt sind, denselben zu entziehen oder zu sehr einzuschränken, so wenig Wein zu geniessen, als irgend möglich ist. Mit einer halben Flasche Wein geben sich in der Regel auch Diabetiker, welche vorher reichlich Wein genossen haben, schliesslich zufrieden, insbesondere, wenn sie sehen, dass sie sich dabei besser befinden. Was den Milchgenuss anlangt, so sind Milchkuren beim Diabetes schon deshalb zu verwerfen, weil sie modifizirte Entziehungskuren sind. Wir wissen, dass die Kuhmilch von Erwachsenen nicht so gut verwerthet wird, wie andere animalische Nahrungsmittel. Der gesunde Erwachsene braucht ca. 2,5—3 Liter Milch, um sich auf seinem Bestande an Eiweiss zu halten. Zwei Liter genügen dazu nicht. Damit ist aber nicht gesagt, dass nicht gelegentlich gewisse Quantitäten von Milch bei der Ernährung der Diabetiker sehr gute Dienste leisten können. Man muss aber in jedem einzelnen Falle versuchen, ob überhaupt Milch assimilirt wird, und ist dies der Fall, so können ev. mässige Portionen guter Milch, insbesondere Rahm, in den Küchenzettel eingefügt, resp. zum Ersatze für andere Nahrungsmittel gebraucht werden, welche entweder den Kranken überdrüssig oder welche von ihm nicht vertragen werden oder welche zeitweise nicht in guter Qualität erhältlich sind, wie z. B. frische Eier.

Der Leser sieht aus diesen Andeutungen, dass dasselbe Ernährungsprinzip in den verschiedenen Fällen von Diabetes mellitus in mannigfaltigen Modifikationen je nach der Schwere des Falles, nach der Individualität und Eigenartigkeit des Patienten zur Ausführung gebracht werden kann. Ich lasse, wie aus den vorstehenden Mittheilungen hervorgeht, die an Diabetes leidenden Patienten nahezu ebenso leben, wie ich das für die Behandlung der Fettleibigkeit empfohlen habe. Nur müssen bei der Diät der Zuckerkranken noch grössere Quantitäten Fett, als bei der der Fettleibigen vorgeschrieben werden. Dies gilt nicht nur von der Diät der mageren Diabeteskranken, die Fette sind auch bei den fettleibigen Diabetikern, deren es so viele gibt, vollständig indicirt. Bei einer verständig eingeleiteten nach den von mir angegebenen Prinzipien regulirten Diät wird man in vielen Fällen sehr rasch bei solchen Kranken Beides: die Fettleibigkeit und die Zuckerausscheidung aus dem Harn unter gleichzeitiger Zunahme der Leistungsfähigkeit und der Körperkraft schwinden sehen. Auch bei der harnsauren Gicht, welche sich gleichfalls in einer Reihe von Fällen mit der Zuckerharnruhr vergesellschaftet, erweist sich ebenso wie bei der harnsauren Diathese überhaupt die nach den auseinandergesetzten Prinzipien geleitete Diät mutatis mutandis als nützlich (vergl. Ebstein Lit.-Verz. No. 46, 47 und 48). Der von mir aufgestellte Küchenzettel ist zwar ein sehr einfacher, indem die Auswahl der zu geniessenden Nahrungsmittel ein anscheinend geringer ist. Indessen bei guter Zubereitung der Speisen

ist die Zahl der Gerichte immerhin doch gross genug, um den Kranken, sogar auch die verwöhnteren zu befriedigen, zumal, wenn er sich überzeugt, dass in dieser Beschränkung für ihn ein sachlicher Vortheil liegt. Die Lebensweise, welche ich für die Diabetiker empfohlen habe, müssen sie Jahre hindurch, ja ihr ganzes Leben lang fortsetzen.

Diese die Ernährung der Diabetiker betreffenden Massnahmen können erfahrungsgemäss auf das Wirksamste durch Muskelthätigkeit und Muskelübungen der Kranken unterstützt werden. Rollo verlangte von den Kranken Ruhe und Beschränkung auf das Zimmer. Bouchardat (Lit.-Verz. No. 22, S. 217) gebührt das Verdienst, den Einfluss und die Bedeutung der Muskelübungen für die Behandlung des Diabetes mellitus zuerst betont zu haben. Er hebt hervor, dass Marschübungen, Uebungen des gesammten Körpers durch Ausführung von Handarbeit oder einige gymnastische Spiele, einen erheblichen Nutzen haben können; die Uebungen müssten aber gesteigert werden, und weder zu frühzeitig angefangen, noch zu sehr vernachlässigt werden. Im letzteren Falle würde die vollständige Wiederherstellung der Kräfte, und dadurch die Heilung verzögert werden. Külz (Lit.-Verz. No. 84, S. 179 und No. 85, S. 177, sowie Lit.-Verz. No. 90) hat später den Einfluss der Muskelarbeit in umfassender Weise studirt und hat insbesondere auch hervorgehoben, dass die Muskelarbeit beim Diabetes mellitus entweder nützen oder schaden oder indifferent sein kann. Wir verdanken dann weiter einem verdienten Carlsbader Arzte, K. Zimmer (Lit.-Verz. No. 174), über diese Frage dankenswerthe Aufschlüsse. Er erprobte, dass bei der leichten Form des Diabetes sich zwar nicht constant, aber doch in der grösseren Zahl von Fällen ergibt, dass man durch körperliche Anstrengungen trotz Brodgenusses die Anhäufung von Zucker im Blute zu beherrschen vermag. Zimmer hebt hervor, dass sich für viele Fälle von Diabetes schon jetzt mit Bestimmtheit aussagen lasse, dass die Wirkung der Muskelarbeit eine nachhaltigere ist, als die Diät von Rollo, und dass es sogar bei den schweren Fällen des Diabetes mellitus, bei denen Muskelanstrengungen mit grosser Vorsicht zu insceniren sind, gelingen kann, die schwere Form in die leichtere umzuwandeln. Als die zweckentsprechendste Art der Bewegung empfehlen Külz und Zimmer Bergtouren. Sehr gute Resultate habe ich durch Reiten erzielt. Die gewöhnliche Zimmergymnastik äussert nach den Untersuchungen von Külz gar keinen oder einen nur geringen Einfluss. Es ist wesentlich, dass angestrengte Körperbewegung der Zufuhr von Schädlichkeiten (Kohlenhydraten) unmittelbar folgt und gegen zwei Stunden andauert. Wie berechtigt der Rath Zimmer's ist, dass es manchmal vorzuziehen ist, die Muskeln täglich zu massiren, als sie anzustrengen, ev. die Massage der Anstrengung täglich vorauszuschicken, beweisen die

Mittheilungen Finkler's (Lit.-Verz. No. 159, S. 190). Derselbe liess sowohl leichter als auch schwer an Diabetes erkrankte Personen anfänglich nur täglich einmal, später morgens und abends in Sitzungen bis zu 20 Minuten an sämmtlichen Muskeln des Körpers, sowohl an denen der Extremitäten, als auch an denen des Rumpfes kneten. Finkler bewirkte dabei bei einer Beobachtungszeit von etwa 3 Monaten durchschnittlich eine Abnahme der Zuckerausscheidung von etwa 450 g bis auf 120 g, und zwar bei gemischter Kost und Wassertrinken ad libitum; dabei verminderte sich gleichzeitig die Harnausscheidung, der Durst liess nach, dass Allgemeingefühl hob sich und zwar so, dass anfangs muskelschwache Menschen sowohl kräftigere Anstrengungen ausführten, als auch nach der Ausführung derselben sich weniger erschöpft fühlten. Auch die Hauttranspiration kehrte wieder. Ich behandele meine Diabetiker sowohl in der Klinik als auch in der konsultativen Praxis durch die combinirte Anwendung der von mir angeführten diätetischen Massnahmen und der erwähnten Muskelübungen, wobei theils active, theils passive, häufig auch beide Arten von Muskelbewegungen gleichzeitig benützt werden. Ich lasse auch meine Hospitalpatienten spazieren gehen, statt sie einzuschliessen, um, wie wohl heut noch gelegentlich geschieht (cf. Lit.-Verz. No. 159, S. 183), die strenge Fleischdiät zu erzwingen. Ich habe im allgemeinen auch keinen Grund, mich über den Unverstand der Hospitalkranken zu beklagen. Kommen in einzelnen Fällen Uebergriffe in diätetischer Beziehung vor, wenn man den Patienten diese Freiheit belässt, so muss man diesen Ausschreitungen, welche sich ja sofort bemerklich machen, entgegentreten. Der Hospitalkranke ist nach meinen Erfahrungen betreffs seiner Fügsamkeit in die nothwendigen ärztlichen Vorschriften im Durchschnitte nicht schwerer zu erziehen, als der Diabetiker in der Privatpraxis. Geistige Bildung und Entsagungsfähigkeit in diätetischer Beziehung decken sich keineswegs. Wenn der psychischen Behandlung, der sogenannten geistigen Diät ein grosser Einfluss auf den Verlauf des Diabetes zugeschrieben wird, so können wir Aerzte dieser Indikation, welcher wir mit den uns zu Gebote stehenden Hilfsmitteln leider häufig nur unvollkommen, selbst gar nicht genügen können, wohl am besten dadurch entsprechen, dass wir das Vertrauen und die Zuversicht zu der Möglichkeit einer allmäligen Heilung bei den Patienten heben, indem wir ihnen zeigen, dass sie bei gewissen geringfügigen Entbehrungen, die sie überdies relativ wenig stören, schnell und progressiv sich bessern. Es muss für die Kranken dagegen sicher sehr deprimirend sein, wenn sie ihrer persönlichen Freiheit beraubt, Monate lang eingeschlossen zu einer ganz ungewöhnlichen Ernährungsweise gezwungen werden, welche bestenfalls doch nur eine vorübergehende Anwendung gestattet und nach deren Aufgeben, wenn es auch erst nach monate-

langem Fortgebrauch erfolgt, sich fast regelmässig zeigt, dass die erzielte Besserung weit schneller vorübergeht, als sie unter wirklich qualvollen Entbehrungen gewonnen wurde. Jedenfalls werden die Muskelübungen in der angegebenen Weise bei der Behandlung des Diabetes mellitus in Zukunft nicht mehr zu entbehren sein und in jedem Falle dem individuellen Bedürfnisse, sowie der Lage und den Verhältnissen der Kranken entsprechend eingerichtet werden müssen. Man wird selbstredend den schweren Diabetikern mit gesunkenen Kräften keine langen Märsche und Bergtouren zumuthen, sondern vorsichtig mit der Massage vorgehen. Wie das Fett in der oben angegebenen (cf. S. 198) Weise, so schützt auch die Muskelthätigkeit durch die Erhöhung der Kohlensäurebildung in den Geweben sowohl das Glycogen als auch das Eiweiss in seinem Bestande. Werden diese beiden den causalen Indikationen beim Diabetes mellitus entsprechenden Faktoren in ausreichender Weise in Anwendung gezogen, so ist es auch möglich, wie ich das aus den angeführten Gründen thue, eine gewisse kleine Menge von Kohlenhydraten der Nahrung beizufügen. Häufig wird die Zuckerausscheidung dadurch gar nicht vermehrt, und wo dies in geringem Grade der Fall ist, da sind bei dieser Methode immer ungleich mehr als bei jeder anderen, wegen der unbeschränkten Dauer, mit welcher diese Massnahmen fortgesetzt werden können, die Chancen günstig; im Laufe der Zeit sieht man häufig auch diese kleinen Zuckermengen schwinden.

In welcher Weise die Muskelbewegungen den diabetischen Prozess günstig beeinflussen, ist bereits angedeutet. Wir wissen, dass im thätigen Muskel die Kohlensäurebildung entsprechend dem Grade der Thätigkeit steigt. Wir wissen ferner, dass unter normalen Verhältnissen die Kohlensäure auch hier, ebensowenig wie beim ruhenden Muskel, nicht von der Zersetzung der Eiweissstoffe abhängt. Es hat somit die Eiweisszersetzung mit der Muskelthätigkeit direkt nichts zu thun, sie wird dadurch weder gesteigert, noch vermindert. Ich halte es indessen aus den oben bereits angeführten Gründen für wahrscheinlich, dass die relativ zu geringe Kohlensäurebildung im Protoplasma des Diabetikers gewisse in demselben enthaltene Eiweissarten labiler macht und auf diese Weise den stärkern Eiweisszerfall beim Diabetes erklärt. Wenn nun aber die Kohlensäurebildung im Protoplasma der Gewebe und Organe des Diabetikers durch irgend welche Hilfsmittel gesteigert wird, so ist es wohl verständlich, dass das Eiweiss stabiler, somit auch die Eiweisszersetzung verringert wird, ev. wieder in normale Grenzen gelangt. Dass der Fettgenuss beim Diabetes der Steigerung der Kohlensäureentwickelung in den Geweben Vorschub leistet, wurde bereits mehrfach hervorgehoben. Es wird somit die v. Mering'sche Beobachtung (Lit.-Verz. No. 159, S. 188) durchaus verständlich, dass der Diabetiker, selbst wenn er an der schweren Form des Diabetes leidet, zwar nicht

immer, aber meistens bei einer Nahrung von Fett und Eiweiss nicht wesentlich mehr Harnstoff ausscheidet, als der Gesunde; dass der Diabetiker dagegen bei gemischter Kost (Fleisch, Fett, Kohlenhhydrate), welche er in einer solchen Menge geniesst, dass sie für einen kräftigen Arbeiter ausreicht, bei welcher der Diabetiker aber grosse Menge Zucker verliert, eine Stickstoffmenge ausscheidet, welche wesentlich grösser ist, als die Stickstoffzufuhr. Dass die Wirkung der in dem Protoplasma der Organe und Gewebe enthaltenen diastatischen Fermente durch die in demselben sich bildende Kohlensäure regulirt wird, und dass die Störung dieser Regulirung beim Diabetes mellitus die Glycosurie bei dieser Krankheit veranlassen dürfte, ist oben genügend auseinander gesetzt worden. Gestützt auf diese Auseinandersetzungen werden wir verstehen, wie so es kommt, dass an der Hand eines solchen Regimens, je nachdem die Mängel des Protoplasmas durch dasselbe ganz oder theilweise oder gar nicht compensirbar sind, die diabetischen Symptome, in erster Reihe die Cardinal-Symptome, die Glycosurie und der gesteigerte Eiweisszerfall entweder ganz oder theilweise oder gar nicht zum Schwinden gebracht werden können. Je vollkommener und je dauerhafter es gelingt, um so besser sind die Aussichten für die Zukunft der Kranken. Wir werden ferner verstehen, dass, bevor die Mängel des Protoplasmas nicht beseitigt sind, die diabetischen Symptome beim Aufgeben der compensatorisch wirkenden Hilfsmittel wiederkehren müssen, und warum nur ein dauerndes Einhalten des compensirenden Regimens die Garantie gibt, dass das denkbar günstigste Resultat erreicht wird, welches nach Lage der Umstände überhaupt erreicht werden kann. So kann der Diabetes heilen, d. h. seine Symptome können für lange Zeit, ja dauernd verschwinden. Aber die Disposition zum Diabetes erlischt nie, so lange wir nicht im Stande sind, ein angeborenes mangelhaftes Protoplasma vollkommen umzugestalten.

Haben wir somit gesehen, dass das, was die ärztliche Praxis als nutzbringend und heilsam beim Regimen des Diabetikers erkannt hat, durch die von mir vertretene Anschauung über das Wesen der Zuckerkrankheit sich in zufriedenstellender Weise erklären lässt, so wird sich zweifelsohne für die Vervollkommung dieser diätetischen Heilmethode dieser Krankheit, welche in unserer Zeit eine immer grössere Verbreitung zu gewinnen scheint, auf dieser Basis noch manches thun lassen. Dies ist um so wünschenswerther, nicht nur weil dies die einfachste und naturgemässeste Heilmethode beim Diabetes mellitus ist, sondern insbesondere deshalb, weil wir medikamentöse Heilmittel beim Diabetes mellitus, welche in allen Fällen einen, wenn auch nur bescheidenen Nutzen stiften, nicht besitzen. Kein Medikament kann sich, was den Grad seiner Wirksamkeit anlangt, auch nur entfernt

mit der diätetischen Behandlung messen. Sie bildet den Ausgangspunkt jeder verständigen Behandlung des Diabetes.

Ein grosser Theil der beim Diabetes empfohlenen Heilmittel und Kurmethoden ist lediglich als Unterstützungsmittel der diätetischen Behandlung anzusehen, welche sie in der einen oder andern Weise wirksamer machen soll. Niemand wird leugnen, dass in dieser Beziehung, z. B. roborirende Heilmittel, wie Eisen und China einen günstigen Einfluss ausüben können. Man hat ferner den Leberthran empfohlen, um der darnieder liegenden Ernährung der Kranken aufzuhelfen. Indessen wird man statt desselben beim Diabetes mellitus wohl zweckmässiger andere Fette geniessen lassen, welche, wie zum mindesten gute Butter den allermeisten erwachsenen Menschen angenehmer sein dürften, als der Leberthran. Auch die verschiedenen klimatischen Kuren, die Ueberwinterung in südlichen Gegenden, der Aufenthalt im Hochgebirge oder am Meere sind in dieser Weise zu beurtheilen. Aller Orten kommt wohl Diabetes mellitus vor. In den Tropen, in dem südlichen Europa, in Deutschland u. s. w. begegnen wir demselben, und man kann zum mindesten so viel aussagen, dass keinem Klima, keiner Bodenbeschaffenheit irgend ein spezifischer Einfluss auf den Diabetes mellitus zuzuschreiben ist. Indessen können derartige Kuren, verständig benützt und in entsprechender Weise der Individualität des Kranken angepasst, erfahrungsgemäss in mancher Beziehung nützen, sowohl was den Einfluss auf das Gemüth und die Stimmung betrifft, als auch in körperlicher Beziehung. Ich habe nicht nöthig, diese die allgemeine und die Klimatotherapie betreffenden Punkte hier ausführlicher auseinanderzusetzen. Ob die Empfehlung des Aufenthaltes in heissen Ländern, welcher beim Diabetes mellitus nach der Ansicht von Dancel dadurch günstig wirken soll, dass das Tropenklima die Schweisssecretion anregt und die Nieren entlastet (cf. Dancel Lit.-Verz. No. 36, S. 434), auf ein ausreichendes thatsächliches Material sich stützt, weiss ich nicht. Jedenfalls ist der Pflege der Haut eine grosse Aufmerksamkeit zu widmen. Bereits Prout (Lit.-Verz. No. 134, S. 146) und Bouchardat (Lit.-Verz. No. 22, S. 216) haben zur Anregung der Schweissbildung, welche übrigens bekanntlich keineswegs bei allen Diabetikern gänzlich fehlt, sowie auch zum Schutze gegen Erkältungen wollene Kleider, die Bedeckung der Haut mit Flanell empfohlen. In die Kategorie der die diätetische Behandlung des Diabetes mellitus unterstützenden Massnahmen gehören auch die Bäder. Laue Bäder, verschiedene Mineralwasserbäder, Seebäder nützen den Diabetikern häufig, wenn sie zweckmässig angewendet und der Individualität der Kranken sorgsam angepasst werden. Dampfbäder, mannigfach empfohlen, passen im all-

gemeinen gleich der Kaltwasserbehandlung (kalte Abreibungen, Douchen u. s. w.) ebenso wenig in den Rahmen der Diabetesbehandlung, wie alle übrigen eingreifenden Kurmethoden, welche aus leicht verständlichen Gründen durch die von ihnen ausgeübten schwächenden Einflüsse die Zuckerausscheidung zwar herabsetzen können, dafür aber den Gesammtorganismus des Kranken und das ohnedies nicht widerstandsfähige Protoplasma seiner Gewebe und Organe noch widerstandsloser zu machen geeignet sind. Hierher gehören die jetzt glücklicherweise nicht mehr in Anwendung gezogenen Aderlässe, für welche sogar Prout noch, insbesondere bei frischen und acuten Fällen eintrat, sowie die Anwendung der Purgirmittel, über deren Anwendung, „obwohl Viele von ihnen beim Diabetes mellitus grossen Nutzen sahen," sich Prout dahin ausspricht, dass es am besten sei, wenn man ihren Gebrauch nur auf Regulirung der Stuhlausleerung beschränkt.

Ich habe oben (S. 195) bereits erwähnt, dass das Heil der Diabetiker nicht in spezifischen Heilmitteln liege. Die Zahl der Mittel, welche als Specifica beim Diabetes angepriesen werden, ist, wie sich Hoffmann (Lit.-Verz. No. 159, S. 167) wohl mit Recht ausdrückt, Legion, denn man kann sagen, dass es wenige Medikamente gibt, welche nicht beim Diabetes angepriesen worden wären. Zwei Mittel, fährt Hoffmann fort, ragen unter ihnen durch die Häufigkeit, mit welcher dieselben empfohlen wurden, und durch die mit ihnen erzielten Resultate besonders hervor, von den älteren das Opium, von den neueren die Salicylsäure.

Was das Opium anlangt, so sind seine Erfolge beim Diabetes mellitus so häufig hervorgehoben worden, dass dieselben hier ausführlicher nicht betont zu werden brauchen. Indessen ist ebenso bekannt, dass diese günstigen Wirkungen fast regelmässig zu rasch vorübergehende sind, indem sie nicht nur gewöhnlich sehr bald nach dem Aussetzen des Mittels verschwinden, sondern weil sogar der günstige Einfluss des Opiums bisweilen schon während des Gebrauches desselben nachlassen kann. Sehr bemerkenswerth und bisher unerklärt ist die vielfach beobachtete Toleranz der Diabetiker gegen das Opium, vermöge deren trotz ungewöhnlich grosser Dosen des Medikaments weder Narkose, noch Verstopfung auftreten. Indessen bedarf es so grosser Dosen dieses Narkotikums nicht, um den diabetischen Prozess zu beeinflussen. Kratschmer (Lit.-Verz. No. 81) stellte in dieser Beziehung fest, dass bei einem Falle von vorgeschrittenem Diabetes — bei welchem die fast absolute Fleischkost die Harnmenge um etwa 25 $^0/_0$, das spezifische Gewicht, den Zucker im Mittel um etwa 70 $^0/_0$ verminderte, dagegen den Harnstoff und die Phosphorsäure, sowie das Körpergewicht vermehrte — der Gebrauch

des Extractum Opii (0,16—2,0 g pro die) ausser einer Besserung der subjectiven Beschwerden im Vergleiche mit der Fleischdiät eine bedeutende Verminderung der Harnmenge und des Zuckers, eine geringe Verminderung des Harnstoffs und Chlors und keine merkliche Veränderung der Phosphorsäure zur Folge hatte; das Körpergewicht hob sich unter dem Gebrauche des Opium beträchtlich. Das Opium bewirkte also eine Herabsetzung des abnorm gesteigerten Stoffwechsels. Dasselbe wurde noch entschiedener durch das Morphium, welches in Tagesdosen von 0,16 bis 0,24 g gereicht wurde, bedingt. Der Zuckergehalt nahm bis zum gänzlichen Verschwinden ab, die normalen Harnbestandtheile noch etwas und die Harnmenge bedeutend mehr als beim Opiumgebrauch, und das Körpergewicht stieg noch mehr. Auch Fürbringer (Lit.-Verz. No. 57, S. 505) sah bei zwei an schwerem Diabetes leidenden Patientinnen unter dem 4 Monate lang fortgesetzten Gebrauche kleiner Dosen von Opium (0,015 g 3 bis 4mal täglich) trotz mannigfacher Schwankungen (weniger strenges Regimen) deutliche, wenn auch geringe Abnahme der Zucker- und Stickstoffausfuhr, mit welcher eine stetige Zunahme des Körpergewichts und eine dauernde relative Euphorie einherging. —

Indem ich nunmehr zu dem Einfluss der Salicylsäure auf den diabetischen Prozess übergehe, möchte ich an dieselbe das Phenol anreihen, welches gleichfalls, wie wir sehen werden, auf denselben entschieden einwirkt. Wenn dies beim Phenol weniger deutlich hervortritt, so dürfte dies meines Erachtens wesentlich seinen Grund darin haben, dass man von demselben wegen seiner grossen Giftigkeit überall nur sehr kleine Dosen in Anwendung ziehen kann. Das Phenol wurde zuerst von Jul. Müller und mir (Lit.-Verz. No. 40a) in Deutschland beim Diabetes versucht. Ich will hier nicht unterlassen, zu bemerken, dass, wie ich nachträglich erst ersehen habe, bereits vor uns (1870) Habershon (Lit.-Verz. No. 66) die Carbolsäure theils allein, theils in Verbindung mit Opium beim Diabetes mellitus empfohlen hat. Die Salicylsäure hatten J. Müller und ich ebenfalls und zwar bei einem Falle von Diabetes mellitus, bei welchem die Carbolsäure trotz gemischter Diät bereits dreimal nicht nur den Zuckergehalt des Harns, sondern auch alle übrigen diabetischen Symptome in prompter Weise zum Verschwinden gebracht hatte, versucht. Die Salicylsäure leistete in dem betreffenden Falle gar nichts, während auch nachher noch eine kleine Dosis von Phenol (in Sa. 0,6 g Acid. carbol. cryst.) genügte, um nach Verlauf von 4 Tagen alle diabetischen Symptome zu beseitigen (cf. Lit.-Verz. No. 40b). Ob in diesem Falle die zu geringe Dosis Salicylsäure (0,3—0,5 pro die) oder die Natur des Falles den totalen Misserfolg der Salicylsäure bewirkte, wage ich nicht zu entscheiden. Gewiss aber ist, dass, als ich zuerst die Anwendung des salicylsauren Natron

(Lit.-Verz. No. 42) in grösseren Dosen empfahl, die Einwirkung desselben auf den diabetischen Prozess in eklatanter Weise hervortrat. Ich will hier von einer ausführlichen Mittheilung des casuistischen Materials absehen und verweise, abgesehen von meiner eigenen, auf die im Literaturverzeichniss (No. 57, 146, 113, 6, 26, 35, 149, 126, 95, 76) angeführten Publikationen. Die Aufzählung der einschlägigen Arbeiten macht übrigens auf Vollständigkeit keinen Anspruch. Jedenfalls ergibt sich aber, und dies genügt für unseren Zweck, soviel aus diesen Publikationen, dass die Salicylsäure den Diabetes mellitus beeinflusst, und Hoffmann (Lit.-Verz. No. 159, S. 168) spricht sich dahin aus, dass sie von allen Mitteln, welche wir besitzen, am meisten den Eindruck eines Spezifikums mache. Sie ist wohl am wirksamsten in den frischen Fällen. Man wendet jetzt wohl ausschliesslich das Natronsalz der Salicylsäure in Dosen von 5—10 g in 24 Stunden an. Es gibt eine grosse Reihe von Fällen, wo das Mittel keinen Einfluss auf die Zuckerausscheidung hat, wo aber, worauf Fürbringer (Lit.-Verz. No. 57) zuerst aufmerksam gemacht hat, das salicylsaure Natron, noch ebenso wie das Phenol durch die Reduktion der Stickstoffausfuhr eine günstige Wirkung zu äussern vermag. Diese Wirkung erachtet Fürbringer als die constantere, und er nimmt an, dass, wo in den Diabetesfällen, welche therapeutischen Angriffen überhaupt hartnäckigen Widerstand leisten — Fürbringer bezeichnet sie als die „resistente“ Form des Diabetes — diese Wirkung ausbleibt, die Hoffnung auf eine Minderung des Harnzuckers durch diese Mittel längst aufzugeben gewesen ist. Fürbringer empfiehlt aus dem angegebenen Grunde am ehesten das salicylsaure Natron und das Phenol den Praktikern. Die Versuche mit Chinin, arseniger Säure, Pilocarpin und benzoesaurem Natron, welche Fürbringer ebenfalls bei solchen Fällen von Diabetes mellitus anstellte, ergaben dagegen keine wesentlichen Resultate, da weder die Zuckerausfuhr noch die Stickstoffabgabe durch sie vermindert werden konnte, während durch das letzterwähnte Medikament sogar die letztere erhöht wurde. Für durchaus contraindicirt erachtet Fürbringer die Behandlung der Zuckerdiabetiker mit Thymol, Terpentinöl, Digitalis und Bromkalium. Insbesondere warnt Fürbringer das durch verminderte Nahrungsaufnahme und Krankheit des Verdauungstractus bedingte Herabgehen der Zucker- und Stickstoffausscheidung durch Digitalis-Gebrauch als einen direkten Einfluss des letzteren zu beurtheilen. Dass, wie früher von einer Seite (Lit.-Verz. No. 53) behauptet worden ist, das Phenol und die Salicylsäure, indem sie Magen- und Darmcatarrh erzeugen, Verminderung der Nahrungsaufnahme und demgemäss auch der Zuckerausscheidung bewirken, ist bereits durch die vorstehenden Auseinandersetzungen widerlegt. Wenn aber, was in einzelnen Fällen (vergl.

z. B. Kamen l. c.) beim Gebrauch von grossen Dosen salicylsauren Natrons entweder neben anderen Intoxicationserscheinungen, wie z. B. schweren nervösen Symptome oder auch ohne dieselben beobachtet wurde, gastrische Symptome eintreten, da wird man selbstredend sich durch das auf diese Weise bedingte Sinken der Zuckerausscheidung nicht täuschen lassen und diese Wirkung nicht als eine günstige ansehen dürfen. Indessen, obgleich das salicylsaure Natron erwiesenermassen ohne alle und jede unangenehme Nebenwirkung in einer Reihe von Fällen von Diabetes mellitus einen eklatanten Einfluss auf die diabetischen Symptome hat, welche dabei sogar vollständig verschwinden können, so dass man dem Mittel gewiss auch eine praktische Bedeutung nicht absprechen kann, ist dasselbe doch für die Theorie des Diabetes mellitus und zwar zur Unterstützung der von mir betreffs des Wesens dieser Krankheit vorgetragenen Anschauungen meines Erachtens von noch grösserer Bedeutung, indem dasselbe einen entschiedenen Einfluss auf die Einschränkung des Stoffwechsels hat, welche sich — selbstredend bei regulirter Diät vor und während des Salicylgebrauchs — durch die Verminderung der Zucker- und der Harnstoffausscheidung oder auch beider kundgibt. Eine gleiche Wirkung hat das Phenol und auch das Opium. Die von Seegen (Lit.-Verz. No. 152, S. 188) so abfällig beurtheilte Deutung, welche Kratschmer seinen bereits (S. 212) erwähnten therapeutischen Versuchen mit Opium gegeben hat, welche übrigens Fürbringer bestätigte, hat doch in gewissen Grenzen ihre Berechtigung. Das Opium und Morphium vermag nach diesen Versuchen in der einen oder anderen Richtung, gleich dem salicylsauren Natron, den Stoffwechsel einzuschränken. Ich meine, dass wir auch aus diesem Einflusse gewisser Medikamente, welche temporär bei gleicher Diät und steigendem Körpergewichte den Stoffwechsel in den angegebenen Richtungen einschränken, schliessen dürfen, dass der Diabetes mellitus keine Erkrankung ist, welche auf einer Verlangsamung des Stoffwechsels beruht, denn in diesem Falle müssten ja die Medikamente, welche den Stoffwechsel beschleunigen, die Symptome des Diabetes günstig beeinflussen, was erfahrungsgemäss nicht der Fall ist. Worauf diese den Stoffwechsel einschränkende Wirkung der genannten Arzneikörper beruht, darüber lassen sich nur Vermuthungen aufstellen, welche ich, da ihnen jede sichere Basis fehlt, lieber vermeide. Mit dem Opium, dem Phenol und insbesondere dem Salicyl wären die Mittel erschöpft, denen man zur Zeit einen grösseren spezifischen Einfluss auf den Diabetes mellitus zuschreiben kann. Ihre praktische Bedeutung taxire ich aber trotzdem nicht hoch. Die reellen dauernden Erfolge, welche bei der Zuckerharnruhr unter gewissen Umständen, d. h. bei frühzeitiger Behandlung und nicht zu hochgradiger Krank-

heitsanlage beobachtet werden, können lediglich an der Hand des oben angegebenen Regimens, welches Jahre lang über die Zeit hinaus, wo die diabetischen Symptome verschwunden sind, stricte fortgeführt werden muss und auch nachher noch mit geringen Modifikationen beizubehalten ist, erreicht werden. Diese spezifisch wirkenden Mittel haben für die ärztliche Praxis meines Erachtens nur eine relativ untergeordnete Bedeutung. Jedoch können sie unter Umständen dazu dienen, selbst bei schweren Diabetesfällen, die so weit vorgeschritten sind, dass die Aenderung der Diät und des sonstigen Regimens nur einen unvollständigen oder gar keinen Einfluss auf den diabetischen Prozess haben, eine Besserung in dem vorher angegebenen Sinne zu erzielen. Man kann überdies nicht nur mit Hilfe des Opium oder des Morphium, sondern auch der Salicylpräparate gewisse nervöse Complikationen des Diabetes, z. B. Neuralgien etc. wirksam bekämpfen. Hier kann ausser dem Salicyl und Morphium auch Arsenik, ohne aber den diabetischen Prozess irgendwie zu beeinflussen — wie ich das bei einem Falle von Diabetes mellitus, welcher mit einer typischen Neuralgia supraorbitalis complizirt war, beobachtete — nicht blos lindernd, sondern heilend wirken. —

Ueber die meisten übrigen sonst beim Diabetes mellitus empfohlenen Medikamente gestattet mir weder meine eigene Erfahrung ein abschliessendes Urtheil, noch kann ich ein solches auf Grund fremder Beobachtungen formuliren. Es gilt dies auch von der Milchsäure, dem Glycerin, den Alkalien, gleichgiltig, ob letztere in Form von Mineralwässern und in anderer Form gebraucht werden. Eine Sonderstellung nehmen aber bei der Behandlung des Diabetes eine Reihe von Brunnenkuren, insbesondere die Kuren in Karlsbad ein. Die Wirkung derselben kann weder nach den Erfolgen von Trinkkuren mit Karlsbader Brunnen im Hause des Kranken, inmitten der Geschäfte des Tages, ohne genaue Einhaltung eines fest geregelten Regimens beurtheilt werden, noch nach dem Einflusse, welchen der Karlsbader Brunnen auf schwere in Clausur gehaltene Diabetiker im Hospitale ausübt. Bei den Kuren in Karlsbad kommt nicht nur das Mineralwasser allein in Betracht, sondern wie bei allen Behandlungsmethoden des Diabetes der Einfluss der Regulirung der Diät, welche dabei stets in der oben angegebenen Weise geordnet werden sollte, sowie nicht minder die Einwirkung auf die Muskulatur, geschehe sie durch Massage oder durch aktive Bewegungen. Daneben sind alle anderen Faktoren, welche bei solchen Kuren sonst auf den Menschen, besonders auf die gemüthliche Sphäre günstig einzuwirken pflegen, nicht zu unterschätzen. Alle Aerzte in Karlsbad legen, so viel mir bekannt ist, auf die Diät das Hauptgewicht, und es ist oben (S. 207) bereits bemerkt worden, dass einer der verdienst-

vollsten Badeärzte von Karlsbad, K. Zimmer, mit unter die ersten gehört, welche die körperliche Bewegung in ausgedehnter Weise bei ihren Diabetikern in Anwendung gezogen haben, wozu Karlsbad mit seinen prachtvollen Promenaden eine reiche Gelegenheit bietet. In welcher Weise aber bei den in Karlsbad sich bessernden Fällen von Diabetes durch den Genuss des Karlsbader Wassers die Heilwirkung der genannten Faktoren erhöht wird, erscheint durch das vorliegende Material im allgemeinen, insbesondere aber auch durch das von den Karlsbader Aerzten beigebrachte, noch nicht sichergestellt. Man sieht auch hier und mit Recht die Kur in Karlsbad als ein Ganzes an, wobei ausser dem Brunnen noch eine Reihe anderer Momente für den Erfolg der Kur bedeutungsvoll sind. Ich führe bei dieser Gelegenheit den Ausspruch eines der bekanntesten Aerzte Karlsbads über die Wirkung desselben beim Diabetes mellitus an. Seegen sagt (Lit.-Verz. No. 152, S. 176) zunächst: „In erster Reihe und auf Grundlage einer reichen Erfahrung ist Karlsbad als wirksames Heilmittel gegen Diabetes zu nennen.“ Wenn nun Seegen einige Seiten später (l. c. S. 148) sagt, dass „seine Anschauungen über die Wirkungen Karlsbads aber nicht sehr sanguinische seien“, so ist diese Resignation mit Bezug auf die schweren Fälle von Zuckerharnruhr gewiss berechtigt, hebt aber die Richtigkeit des zuerst ausgesprochenen Satzes nicht auf. Was haben wir denn in solchen verzweifelten Diabetesfällen Besseres an die Stelle der Karlsbader Kuren zu setzen? Ueber die Art der Wirkung dieser Kuren gehen die Ansichten wohl auseinander, wenige aber bezweifeln die Wirksamkeit derselben.

Auch ein so unparteiischer Beobachter wie Hoffmann (Lit.-Verz. No. 159, S. 168) schreibt den Karlsbader Kuren sogar einen, wenn auch untergeordneten spezifischen Einfluss zu. Er sucht die günstige Wirkung derselben im wesentlichen in der Besserung der Constitution der Kranken. Indessen unterschätzt er den spezifischen Einfluss des Karlsbader Wassers keineswegs, weil das Mittel lange anwendbar und mundgerecht sei. Vielleicht erklärt sich dieser spezifische Einfluss des Karlsbader Wassers durch die beiden von E. Pfeiffer (Liter.-Verz. No. 128) betonten Eigenschaften desselben, nämlich 1) durch den in vielen Fällen durch dasselbe verminderten Umsatz der Gewebsbestandtheile (l. c. S. 61) sowie 2) durch die Fähigkeit des Karlsbader Wassers die Zuckerbildung aus Stärke zu beschränken (l. c. S. 40 und 64). Freilich stehen mit der Annahme einer solchen spezifischen Wirkung des Karlsbader Wassers die Ergebnisse einiger Beobachtungen von Glax (Liter.-Verz. No. 60) in Widerspruch, welche dahin gehen, dass der günstige Einfluss, welchen die Brunnenkuren in Karlsbad, Vichy oder Neuenahr auf den Verlauf der Zuckerharnruhr ausüben, lediglich als Temperaturwirkungen aufzufassen seien, d. h.

als die Wirkung des methodischen Trinkens heissen Wassers. Indessen ist der Widerspruch meines Erachtens kein absoluter und unlöslicher; denn alle diese Faktoren und möglicherweise noch eine Reihe anderer können gemeinsam dazu beitragen, den Effekt, welchen jeder derselben hat, wirksamer zu gestalten. Auf einen derselben werde ich sogleich noch zu sprechen kommen. Jedenfalls ist das Karlsbader Wasser, wenn auch weit hinter der Diät und der sonstigen Lebensweise der Diabetiker an Wirksamkeit zurückstehend, in vielen Fällen ein wesentliches Unterstützungsmittel bei der Behandlung des Diabetes. Dass es in vielen Fällen nichts vermag, kann dem Mittel nicht zum Vorwurf gereichen, sehen wir doch oft genug, dass beim Diabetes mellitus auch die diätetischen Massnahmen den Krankheitsprozess entweder gar nicht oder nur unwesentlich zu beeinflussen vermögen. Wenn wir auf das zurückblicken, was ich beim Beginn des die Therapie behandelnden Theiles dieser Arbeit sagte, wird uns das fürwahr nicht wunderbar erscheinen.

Der Leser hat aus den vorstehenden Mittheilungen ersehen, dass ich bei der Behandlung des Diabetes mellitus bestrebt bin, die — nach meiner Auffassung von dem Wesen dieser Krankheit — bei derselben im Verhältnisse zu der Nahrungsaufnahme zu geringfügige Kohlensäurebildung in den Geweben zu vermehren und zwar 1) indirekt durch Regulirung der Diät, wodurch ein für die Kohlensäurebildung geeigneteres kohlenstoffhaltiges Verbrennungsmaterial den Geweben und Organen des Diabetikers zugeführt werden soll, 2) direkt durch Steigerung der Kohlensäureentwickelung in dem Protoplasma der Gewebe und Organe des Körpers durch Anregung der Muskelthätigkeit. Es entsteht nun die Frage, ob man nicht durch Zuführung von Kohlensäure die relativ ungenügende Entwickelung dieses Gases in den Geweben compensiren kann. Das in dieser Beziehung Mögliche dürfte durch den Genuss kohlensäurehaltiger Wässer erreicht werden können. Die Kohlensäure durchdringt die Magenwandung von allen Seiten und wird dann nicht wie andere Säuren, in den Geweben vollständig neutralisirt, sondern sie bleibt auch bei Gegenwart von Alkalien wirksam; indem sie hier bei genügender Menge gleichzeitig als Bicarbonat und im absorbirten Zustande enthalten ist. Die Erregung bleibt dabei eine mässige und kann durch Uebermass nicht schaden (Schmiedeberg, Lit.-Verz. No. 151, S. 183). Von diesem Gesichtspunkte ausgehend, wird man den Diabetikern nicht nur kohlensäurehaltige Wässer zum Getränke empfehlen können, sondern man wird auch daran denken müssen, ob nicht bei der Wirkung des Karlsbader Wassers an der Quelle der Kohlensäure desselben ein gewisser Antheil zuzuschreiben ist, indem sämmtliche Thermalwässer

Karlsbads (mit Ausnahme der Elisabethquelle) sicher mit Kohlensäure gesättigt sind (vergl. Lit.-Verz. No. 102, S. 40). Dass übrigens das, was von Karlsbad gilt, mutatis mutandis auf verwandte Kurorte, welche sich eines rationellen Regimens bei dem Diabetiker befleissigen, bezogen werden darf, braucht hier gewiss nicht weitläufiger erörtert zu werden. Ob die Injection von Kohlensäure in den Mastdarm, welche Bergeon (Liter.-Verz. No. 10) besonders für die Behandlung der Lungenphthise vorgeschlagen hat, beim Diabetes Nutzen stiften würde, kann natürlich nur durch praktische Erfahrungen entschieden werden. Ueber die Erfolge dieser Methode bei der Lungenschwindsucht gehen die Ansichten noch auseinander.

Der Gebrauch von solchen Säuren, welche sich in den Geweben mit Alkalien verbinden, kann als Ersatz der Kohlensäure durch eine andere Säure von schwacher Concentration selbstredend nicht in Betracht kommen. Ueberdies aber haben die experimentellen Untersuchungen (cf. Schmiedeberg, Lit.-Verz. No. 151, S. 185 und Fr. Walter, Lit.-Verz. No. 165) ergeben, dass man wenigstens bei Kaninchen durch Säurefütterung das Gegentheil von dem erreicht, was von uns in der Behandlung des Diabetes erstrebt werden muss; denn durch die Säurefütterung wird, abgesehen von der Alkalientziehung (cf. oben S. 138), keine Vermehrung, sondern eine erhebliche Verminderung des Kohlensäuregehaltes des Blutes bedingt.

Verzeichniss der benutzten Literatur in alphabetischer Reihenfolge.

1) *Abeles*, Wiener mediz. Jahrbücher II. Heft. 1876.

2) *Derselbe*, CBl. d. med. Wissensch. 1885. No. 26. pg. 449.

3) *Arnold, J.*, Ueber das Vorkommen „heller" Muskeln beim Menschen. Heidelberg. 1886. (Sp.-Abdr. aus d. Festschrift des naturh.-med. Vereins.) Hier ist auch die einschlägige Literatur angegeben.

4) *Astaschewsky*, Mediz. Centralblatt. 1877. pg. 531. No. 30.

5) *Barfurth*, Archiv f. mikroskopische Anatomie. 25. Bd.

6) *Bartels*, Mittheilungen für den Verein Schleswig-Holstein'scher Aerzte. 6. Heft. Kiel. 1877. S. 29 u. flgde.

7) *Baswitz, M.*, Ber. d. d. chem. Gesellsch. XI (1878) S. 1443 und XII (1879) S. 1827.

8) *Béchamp*, Compt. rend. 60. pg. 445.

9) *Bérenger-Féraud*, Compt. rend. Paris. 1864. I.

10) *Bergeon*, injection de medicaments gazeux dans le rectum. Paris. 1887. (Citirt nach dem Referat von *F. Bottey*, Progrès médic. 1887. pg. 99.

11) *Bergmann, v.*, Lehre von den Kopfverletzungen. Stuttgart. 1880.

12) *Bernard, Cl.*, Neue Funktion der Leber als zuckerbereitendes Organ der Menschen und der Thiere. Deutsch von Dr. *V. Schwarzenbach*. Würzburg. 1853.

13) *Derselbe*, Leçons de physiol. exp. I. Paris. 1855. S. 429.

14) *Derselbe*, Leçons de physiologie expérimentale. T. II. Cours de semestre d'été. 1855. Paris. 1856.

15) *Derselbe*, Leçons sur le diabète et la glycogonèse animale. Paris. 1877. (Das vorstehende Werk deutsch herausgegeben und ergänzt von *C. Posner*. Berlin. 1878.)

16) *Bert, P.*, Compt. rend. 80, 1579.

17) *Derselbe*, Compt. rendus 87, pg. 628.

18) *Block*, D. Arch. f. kl. Medizin. 25. Bd. (1880.) S. 487.

19) *Böhm, R.* und *Hoffmann, F. A.*, Archiv f. experim. Pathologie. VIII.

20) *Bogoliubow*, Arbeiten des physiol. Laboratoriums in Kasan. II. Heft. 1872. (Citirt nach dem Referate von *Nawrocki* im Jahresbericht über die Fortschritte der Anatomie und Physiologie von *Hoffmann* und *Schwalbe* I.)

21) *Bouchard, Ch.*, maladics par ralentissement de la nutrition. Deuxième édition. Paris. 1885.

22) *Bouchardat, A.*, Supplément à l'annuaire de thérapeutique etc. pour 1846. Paris. 1846.

23) *Derselbe*, de la glycosurie etc. Paris. 1875.

24) *Boucheron*, Compt. rend. de l'Acad. des sc. Paris. T. 101 (1885). S. 1300.

25) *Breusing, R.*, Virchow's Archiv 107. Bd. (1887). S. 186.

26) *Brincken, von*, Deutsche med. Wochenschrift. 1877. No. 39.

27) *Brongniart, J.*, Diabète goutteux. Paris. 1876.

28) *Brücke, E.*, Sitz.-Ber. der Wiener Acad. Febr. 1871. II. Abth. Bd. 63.

29) *Derselbe*, Vorlesungen über Physiologie. I. Bd. 2. Aufl. Wien. 1875.

30) *Cantani, A.*, Diabetes mellitus. Deutsch von *S. Hahn.* Berlin. 1880. (Franz. Uebers. von *H. Charvet.* Paris. 1870.

31) *Chauveau*, Compt. rend. de l'acad. des sc. Paris. 1886. T. 103. No. 21 (22. Nov.)

32) *Charcot, J.*, Maladies des vieillards. Paris. 1874. S. 101.

33) *Cohnheim*, Virchow's Archiv Bd. 28. (1863).

34) *Croix, de la, Jalan*, Arch. f. exp. Pathologie. VIII (1880).

35) *Cruppi, W.*, Zur Therapie des Diabetes mellitus. Inaug.-Dissert. Göttingen. 1879.

36) *Dancel*, de l'influence des voyages sur l'homme et sur les maladies. Paris. 1858. S. 434.

37) *Deichmüller, A.*, CBl. f. kl. Medic. Leipzig. 1882. Nr. 1. S. 1.

38) *Demange, E.*, Artikel: Diabète im Dictionn. encyclop. des sc. médic. von *Dechambre.* Paris. 1883.

39) *Düring, v.*, Ursachen und Heilung des Diabetes. Hannover. 1880. 3. Aufl.

40a) *Ebstein, W.* und *Müller, J.*, Berl. kl. Wochenschrift. 1873. Nr. 49.

40b) *Dieselben*, Ebendaselbst. 1875. Nr. 5.

41) *Dieselben*, Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft zu Berlin. Bd. VIII. Berlin. 1875. (Irrthümlich ist in den Berichten der Name „*Ebstein*“ mit „*p*“ gedruckt worden.)

42) *Ebstein, W.*, Berl. kl. Wochenschr. 1876. No. 24.

43) *Derselbe*, Ueber Drüsenepithelnecrosen beim Diabetes mellitus mit besonderer Berücksichtigung des diabetischen Coma. Deutsches Archiv für klin. Mediz. XXVIII. Bd.

44) *Derselbe*, Weiteres über Diabetes mellit. etc. Deutsches Archiv für klin. Mediz. XXX. Bd.

45) *Derselbe*, Die Fettleibigkeit und ihre Behandlung. 7. Aufl. Wiesbaden. 1887.

46) *Derselbe*, Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden. 1882.

47) *Derselbe*, Das Regimen bei der Gicht. Wiesbaden. 1885.

48) *Derselbe*, Natur und Behandlung der Harnsteine. Wiesbaden. 1884. (Vergl. ausser dem Texte auch die in dem Literaturverzeichniss angegebenen Arbeiten).

49) *Derselbe*, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. XXIII (1879).

50) *Derselbe*, Das diätetische Regimen beim Diabetes mellitus. Sep.-Abdr. a. d. deutschen ärztlichen Vereinsblatt. Mai 1883.

51) *Eulenburg, A.*, und *Guttmann, P.*, Die Pathologie des Sympathikus. Berlin. 1873.

52) *Evers, Florence*, Journ. of physiol. V. S. 342. Febr. 1885. Citirt nach *Schmidt*'s Jahrbb. Bd. 206. S. 5. 1885. (Ref. *O. Naumann*).

53) *Ewald*, Berl. kl. Wochenschr. 1877. No. 44. (S. 651).

54) *Frank, Joh. Peter*, Spezielle Pathologie und Therapie. Deutsch von *J. F. Sobernheim*. 3. Ausgabe. Berlin und Wien. 1840. I.

55) *Frerichs, F. v.*, Ueber den Diabetes. Berlin. 1884.

56) *Friedreich, N.*, Krankheiten des Pancreas in *v. Ziemssen*'s Sammelwerke der spez. Pathol. u. Therapie. VIII, 2. 2. Aufl. Leipzig. 1878.

57) *Fürbringer, P.*, D. Arch. f. kl. Med. XXI. 1878. S. 469 u. flg.

58) *Gaethgens, O.*, Ueber den Stoffwechsel eines Diabetikers, verglichen mit dem eines Gesunden. Inauguraldissertation. Dorpat. 1866. (Referat von *Kühne*, Med. CBlatt. V. Berlin. 1867. S. 147.)

59) *Gehrig*, Pflüger's Archiv. Bd. 38. pg. 35.

60) *Glax, J.*, Sep.-Abdr. aus dem LXXV. Bd. der Sitzungsber. der k. k. Akademie der Wissenschaften. III. Abtheilung. Januar-Heft 1877. Wien.

61) *Goltz, G.*, Melliturie nach Milchsäureinjection. Med. CBl. 1867. No. 45.

62) *Derselbe*, Wirkungen der Milchsäure auf den thierischen Organismus. Diss. inaug. Berlin. 1868.

63) *Griesinger, W.*, Gesammelte Abhandlungen. 2. Band. Berlin. 1872.

64) *Grützner*, Pflüger's Archiv. XII. Bd.

65) *Derselbe*, Breslauer ärztliche Zeitschrift. 1882. No. 17.

66) *Habershon*, Guys Hosp. Rep. 1870. pg. 535.

67) *Heidenhain, G.*, Diss. inaug. Königsberg. 1874. Ref. im med. CBl. Berlin. 1875. (Bd. XIII. S. 43.)

68) *Herter*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. IV (1880).

69) *Holovtschiner, E.*, Virchow's Archiv. 104. Bd. 1886.

70) *Homburger*, Med. Centralblatt. Berlin. 1877.

71) *Hoppe-Seyler*, Virchow's Archiv. Bd. XI (1857).

72) *Derselbe*, Physiologische Chemie. Berlin. 1881.

73) *Horwath*, Pflüger's Archiv. XVII.

74) *Jones*, Bence Medic. Times and Gazette. London. 1852. Vol. I. (New Series Vol. 4.)

75) *Kahler, O.*, Die dauernde Polyurie als cerebrales Herdsymptom. Sep.-Abdr. aus d. Zeitschr. f. Heilkunde. VII. Prag. 1886.

76) *Kamen, L.*, Prager med. Wochenschrift. 1880. No. 17. (Aus Prof. *Halla*'s Klinik in Prag.)

77) *Klebs* und *Munk*, Tageblatt der 43. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Innsbruck. 1869.

78) *Koch, R.*, Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte. I. Berlin. 1881.

79) *Koenig, J.*, Prozentische Zusammensetzung und Nährgeldwerth der menschlichen Nahrungsmittel u. s. w. Graphisch dargestellt. Berlin. 1882. (Ausführlichere Belehrung findet der Leser in des Verfassers Werk über die menschlichen Nahrungs- und Genussmittel.)

80) *Kolbe*, Journ. f. pract. Chemie. Bd. 26.

81) *Kratschmer*, Wiener acad. Sitzungsberichte. 65. Bd. 3. Abth. S. 265. Wien. 1872.

82) *Derselbe*, Wiener medizinische Wochenschrift. 1885. No. 13.

83) *Krause, W.*, Allgemeine und mikroskopische Anatomie. Hannover. 1876.

84) *Külz, E.*, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Band I. Marburg. 1874.

85) *Derselbe*, Des vorigen Werkes Band 2. Marburg. 1875.

86) *Derselbe*, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXIII.

87) *Derselbe*, Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. XV. Jauuar bis Juni. Berlin. 1882.

88) *Derselbe*, Arch. f. exp. Pathologie. Bd. VI. 1877.

89) *Derselbe*, Pflüger's Archiv. Bd. 24.

90) *Derselbe*, Deutsche Zeitschr. f. pr. Medizin. 1876. Nr. 23. (Citirt nach dem Refer. des Verf. in *Maly*'s Jahresb. über die Fortschritte der Thierchemie. VI. S. 260. Wiesbaden. 1877.)

91) *Külz, R.*, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXII. Sep.-Abdr.

92) *Kühne, W.*, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Leipzig. 1868.

93) *Landrieux* und *Iscovesco*, Progrès médic. 27. Juni 1885. No. 26.

94) *Langley, J. N.* und *Eves, F.*, Journ. of physiol. Vol. IV. No. 1. S. 18. (Citirt nach Fortschr. der Medizin. Bd. 4. 1886. S. 666. Refer. *C. Lehmann.*)

95) *Latham, J. W.*, Lancet. No. 5. Febr. 1881.

96) *Leblanc*, Gaz. des hôp. 1850. No. 23.

97) *Lépine*, Bericht über die Verhandlungeu der königlich sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig. Mathem.-physikalische Klasse. XXII. Bd. pg. 324. 1870.

98) *Leval-Picquechef*, des pseudotabes. Thèse. Paris. 1885.

99) *Lintner, C. J.*, Jouru. f. pr. Chemie. 1886. N. F. Bd. XXXIV. pg. 378.

100) *Lippmann, E. v.*, Die Zuckerarten und ihre Derivate. Braunschweig. 1882.

101) *Luchau*, Mediz. Centralblatt. Berlin. 1877.

102) *Ludwig, E.* und *Mauthner, J.*, Chemische Untersuchung d. Carlsbader Thermen. Sep.-Abdr.

103) *Maly, R.*, Chemie der Verdauungssäfte und der Verdauung in *Hermann*'s Handbuch der Physiologie. Bd. V, 2. Theil. Leipzig. 1881.

104) *Mathieu, E.* und *Urbain. V.*, Compt. rendus 77, pg. 706.

105) *Meissner, G.*, Nachrichten von d. G. A. Universität in Göttingen. 1861. No. 15. 1862. No. 10.

106) *Derselbe*, Zeitschr. f. rat. Medizin. 3. Reihe. Band XVI. Leipzig. 1863. S. 296.

107) *Derselbe*, Ebenda. Bd. XXXII. 1868. S. 405.

108) *Mering, v.*, Pflüger's Archiv. XIV. S. 274.

109) *Meyer, F.*, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. (Referate, Patente u. s. w.) Bd. XVII. Berlin. 1884.

110) *Meyer, H.*, Arch. f. exp. Pathologie. XVII (1882). S. 291.

111) *Minkowski*, Arch. f. exp. Pathologie. XIX (1885). S. 209.

112) *Miquel, R.*, Arch. f. phys. Heilk. X (1851). S. 450.

113) *Müller-Warneck*, Berl. kl. Wochenschrift. 1877. No. 3.

114) *Munk, J.*, Verhandlungen der physiologischeu Gesellschaft z. Berlin. Sitzung vom 24. Nov. 1870. (Citirt nach *Maly's* Jahresbericht über d. Fortschritte der Thierchemie. 6. S. 271. Wiesbaden. 1877.)

115) *Nasse, Otto*, Pflüger's Archiv. Bd. 15. 1877.

116) *Derselbe*, Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskelsubstanz. Leipzig. 1882. (Citirt nach *Maly's* Jahresbericht. XII. pg. 313. Wiesbaden. 1883.

117) *Derselbe*, Biologisches Centralblatt. II (1882—83).

118) *Derselbe*, Biologisches Centralblatt. III (1884).

119) *Derselbe*, Biologisches Centralblatt. IV (1885).

120) *Naunyn*, Arch. f. experiment. Pathologie. III. S. 85. 1874.

121) *Derselbe*, Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv. 1868. S. 413 und 414.

122) *Pavy, F. W.*, Untersuchung über Diabetes mellitus, dessen Wesen und Behandlung. Deutsch von Dr. *W. Langenbeck*. Göttingen. 1864.

123) *Derselbe*, Lancet. 1884. I. No. 1—5.

124) *Derselbe*, Deutsche med. Wochenschrift. No. 28. 1886.

125) *Derselbe*, The Croonian lectures on certain points connected with diabetes. London. 1878.

126) *Peters, Joh.*, Ueber Natron salicyl. beim Diabetes mellitus. Inauguraldissertation. Kiel. 1880.

127) *Pettenkofer, v.* und *Voit, v.*, Zeitschrift f. Biologie. Bd. III. 1867.

128) *Pfeiffer, E.*, Balneologische Studien über Wiesbaden. Wiesbaden. 1883.

129) *Pflüger*, Dessen Archiv. Bd. II. 1869. pg. 69.

130) *Pink, H.*, Dissert. inaug. Königsberg. 1874. (Refer. im Med. CBl. Berlin. 1875. (Bd. XIII, S. 43.)

131) *Plósz*, Pflüger's Archiv. VII (1873).

132) *Plósz, P.* und *Tiegel, E.*, Pflüger's Archiv. VII.

133) *Preyer, W.*, Specielle Physiologie des Embryo. Leipzig. 1885.

134) *Prout, William*, Ueber das Wesen und die Behandlung der Krankheiten des Magens und der Harnorgane. A. d. Engl. von Dr. *G. Krupp*. Leipzig. 1843.

135) *Quincke, H.*, Berliner klinische Wochenschr. No. 37 und 38. 1876.

136) *Ranvier*, Traité technique d'histologie. Paris.

137) *Derselbe*, Leçons d'anatomie générale sur le système musculaire. Paris. 1880.

138) *Redon, J. E.*, du diabète sucré chez l'enfant. Citirt nach dem Referate von *H. de Boyer* in Progrès médical. V. Bd. (1877). S. 356.

139) *Reinke, J.*, Lehrbuch der allgemeinen Botanik mit Einschluss der Pflanzenphysiologie. Berlin. 1880.

140) *Derselbe*, Pflüger's Archiv. Bd. XXIII.

141) *Reyher, H.*, Ein Beitrag zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Dissert. Dorpat. 1885. (Citirt nach d. CBl. f. d. med. Wissenschaft. 1886. No. 18. pg. 320.)

142) *Revue de médecine*. VI. Paris. 1886.

143) *Richet*, Arch. de physiol. 1882. 2. semestre.

144) *Ritter*, Zeitschr. f. rat. Medizin. 3. Reihe. XXIV. 1865.

145) *Robin, Ch.*, Art. Musculaire (tissu) in *Dechambre* dictionn. encyclop. des-sciences méd. Paris. 1876.

146) *Ryba, J.* und *Plumert, A.*, Prager med. Wochenschrift. 1877. No. 19, 20 u. 21. (Aus der Klinik von *Halla* in Prag.)

147) *Sahli*, Pflüger's Archiv. Bd. 36. pg. 209.

148) *St. Cyr*, ein Fall von Zuckerharnruhr beim Hunde. Journ. de méd. vétér. 1870. pg. 313. (Refer. in der österr. Vierteljahresschrift für wissensch. Veterinärkunde. XXXIV. Wien. 1870. S. 152.)

149) *Schaetzke*, Berl. kl. Wochenschrift. 1879. No. 22.

150) *Schaper, J.*, Ein Fall von Diabetes mellitus, entstanden durch Trauma. Inauguraldissertation. Göttingen. 1873.

151) *Schmiedeberg, O.*, Grundriss der Arzneimittellehre. Leipzig. 1883.

152) *Seegen, J.*, Der Diabetes mellitus. 2. Aufl. Berlin. 1875.

153) *Seegen, J.* und *Kratschmer*, Pflüger's Archiv. Bd. XIV. pg. 593.

154) *Senator*, Diabetes. *v. Ziemssen*'s Sammelwerk der spez. Path. und Therapie. 13. I. 2. Aufl. Leipzig. 1879.

155) *Skerrit, M.*, Brit. med. Journ. Dec. 5. 1885.

156) *Tiegel*, Pflüger's Archiv. 6.

157) *Traube, M.*, Virchow's Archiv. Bd. 4. S. 109. 1852.

158) *Tumas, L.*, Petersb. med. Wochenschrift. 1881. No. 18.

159) *Verhandlungen* des 5. Congresses für innere Medizin. Wiesbaden. 1886.

160) *Voit, C. v.*, Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung Leipzig. 1881. pg. 225.

161) *Derselbe*, Ueber die Ursachen der Fettablagerung im Thierkörper. München. 1883.

162) *Vulpian, A.*, Leçons sur l'appareil vasomoteur. T. II. Paris. 1875.

163) *Vulpian* et *Philippeaux*, Gaz. hebdom. 1861.

164) *Wagner, A.*, Virchow's Archiv. XII (1857).

165) *Walter, Fr.*, Arch. f. exp. Pathologie. VII (1877). S. 148. (Cf. auch das Refer. über diese Arbeit in *Maly*'s Jahresbericht über die Thierchemie. VII. S. 124. Wiesbaden. 1878.)

166) *Wittich, v.*, Pflüger's Archiv. Bd. II.
167) *Derselbe*, Pflüger's Archiv. Bd. III.
168) *Derselbe*, Pflüger's Archiv. Bd. VII.
169) *Derselbe*, Centralbl. f. d. mediz. Wissenschaften. 1875. (XIII. Bd.)
170) *Derselbe* in *Hermann*'s Handbuch der Physiologie. V. Bd. 2. Theil. Leipzig. 1881.
171) *Wolpe, H.*, Archiv f. exp. Pathologie. XXI (1886). S. 159.
172) *Worm-Müller*, Pflüger's Archiv. Bd. 34 (1884). S. 576—596, Bd. 36 (1885). S. 172—208.
173) *Wortmann, J.*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. VI. 1882. S. 287.
174) *Zimmer, K.*, Die Muskeln eine Quelle, die Muskelarbeit ein Heilmittel bei Diabetes. Carlsbad. 1880.

Namen- und Sachregister.

Im Namenregister sind die in dem alphabetischen Literaturverzeichniss bereits angeführten Namen nicht nochmals aufgeführt worden.

Königl. Universitäts-Druckerei von H. Stürtz (vorm. Thoin), Würzburg.

